中文版前言

《神经科学百科全书》英文版在1987年问世，随着这门学科的迅速发展，于1989年，1992年，1993年又陆续出版了《神经科学年鉴》三卷，在所有185条目中，有30条是《全书》中已有的，但对内容已作了更新和扩展，增加的新条目为155条。该出版社今后将不再出版《神经科学年鉴》，为此我们把这三卷《神经科学年鉴》译出，汇编成书，作为《神经科学百科全书》中文版(1992年出版)的续编。

90年代以来，神经科学的发展无稍减之势。《神经科学百科全书》英文版问世时，美国神经科学会会员数刚超过1万名，1998年已增至近3万人。新技术、新发现、新成果不断涌现，令人目不暇接。在科学家的倡议下，90年代已被命名为“脑的十年”，世界各国正以各种方式推进对基础和临床神经科学的研究。单以美国国立健康研究院(NIH)一家言，对神经科学的资助即高达10亿美元。日本对神经科学的资助每年也高达1亿美元，并正在筹备“脑科学时代”(The Age of Brain Science)计划，拟大幅度增加研究经费，提高研究水平。与这种形势相呼应，在国内，从90年代开始，对神经科学的支持也有显著增强。国家攀登项目“脑功能及其细胞和分子基础”从1992年起开始执行，其余有关研究项目也正在积极展开之中。在这种形势的鼓舞下，我们组织了各单位专家，协同努力，译成此书，为进一步推进我国神经科学的发展略尽绵薄。

《神经科学百科全书》(续编)中有一部分是已有条目内容的更新，这些条目往往是近年来进展得特别快的研究主题，如“人工智能”，“一氧化氮假说”，“G蛋白和神经元信号转导”等。所有这些条目的撰写者都是各自领域中的专家，因此，条目的内容基本上反映了相关领域的最新进展。同时，我们也注意到，对于专业性很强的条目，作者已经努力把论题置于更广阔的背景之中，以尽可能适合更广泛的读者的需要。译者的总印象是：通过以《神经科学年鉴》形式所作的增补和内容更新，《神经科学百科全书》(续编)大体上能反映这门学科的研究进展，可以成为神经科学和相关学科的研究人员和教学工作者的一册较完备的参考书。

参加本书翻译的有中国科学院上海生理研究所、第二军医大学神经科学研究所、上海医科大学神经病学研究所和苏州医学院等单位的研究人员，特别是许多青年科学家和研究生积极参与其中，这是本书得以迅速译出的重要原因。所有译文均经资深的专家审阅、订正和修改，并由陈国治编审负责整理、编制目次表和英汉索引、编辑加工，尽可能使专业译名统一、体例一致。但是由于神经科学涉及面甚广，发展又极其迅速，译文肯定有不少欠妥之处，亟望读者不吝指正。

《神经科学百科全书》(续编)
翻 译 编 辑 委 员 会
1999年

第 一 卷

乙酰胆碱酯酶

乙酰胆碱酯酶(AChE,乙酰胆碱的乙酰水解酶,EC 3.1.1.7)通过快速水解乙酰胆碱(ACh),从而终止突触传递,在发挥神经系统的胆碱能机制中起关键的生理作用。关于该酶的研究可追溯到 20 世纪的早期,当时 Dale 曾描述过一种能分解胆碱酯的物质。这要早于 Loewi(20 年代)确定 ACh 为脊椎动物神经肌肉系统的神经递质以及 Marnay 和 Nachmansohn(1938)发现在神经肌肉接头处有高浓度的 AChE。几年后(40 年代)Katz 和其同事确定了 AChE 在胆碱能传递中的基本作用。此后,积累了大量关于 AChE 基础化学和生理学资料,包括对它的提纯、细胞分布、催化特性、代谢和调节的重要资料。然而,还有许多问题有待确定,特别是上述各个方面和酶的同质多形性方面。关于 AChE 的同质多形性,在 70 年代早期,经 Massoulie、Rosenberry、Silman、Taylor 等的先驱工作,已经得到证明。如此复杂的结构多形性和在脊椎动物组织中的广泛分布,支持这样一种流行的概念,即各种形式的 AChE 分子在胆碱能和非胆碱能系统中可能起着不同的生理作用。

AChE 是一种大的糖蛋白,由多个寡聚体组成,碳水化合物约占 15%。根据结构和理化特性,它们属于"球形"和"不对称"的同工酶(图 1)。由于它们不同的流体动力学特性,用蔗糖梯度沉淀分析法很容易确定这些分子。已经分离出三种主要球形异构体(G 型)。根据动物种系的不同,其沉淀系数(S)在一定范围内变动,G_1(3.5~5.4S)是相对分子质量为 80 000 的催化单聚体;G_2(5.9~7.8S)是由两个催化亚单位通过双硫键共价连接的二聚体;G_4(9.9~12.4S)是由两个以非共价键相连的二聚体所形成的四聚体。各种 G 型分子的疏水程度是不同的。在低离子强度缓冲液中,大多数 G_1 和 G_4 分子是可溶性的,但溶解二聚体还需另外加入非离子化去垢剂。G_2 型分子的双嗜性是由于在其蛋白质 C-端残基上在翻译后加上了一个糖磷脂所致。各种 G 型分子的加工和装配是在粗面内质网腔内进行的。

不对称 AChE 分子(A 型)存在三股胶原样尾部结构以区别于 G 型分子。证实尾部胶原样本质的是,它含有高浓度的甘氨酸(30%)、羟基赖氨酸(5%)和羟基脯氨酸(5%),并对胶原酶消化敏感。胶原尾部与一个(A_4),两个(A_8)或三个(A_{12})催化亚单位的四聚体共价相连组成同工酶,分别在 8.5~9.5S,12.7~14.2S 和 16.6~20.5S 发生沉淀。大多数 A 型分子在高盐缓冲液中是可溶性的,在低离子强度条件下则聚集。一般认为,这种聚集作用是通过胶原样尾部和硫酸蛋白聚糖间离子相互作用而实现的。近来,将 A 型进一步分为 A_I 和 A_{II} 两个亚型,它们能在缺乏或存在二价阳离子螯合剂的条件下分别提取。与 G 型分子不同,所有 A 型分子的加工和装配都发生在高尔基体内。

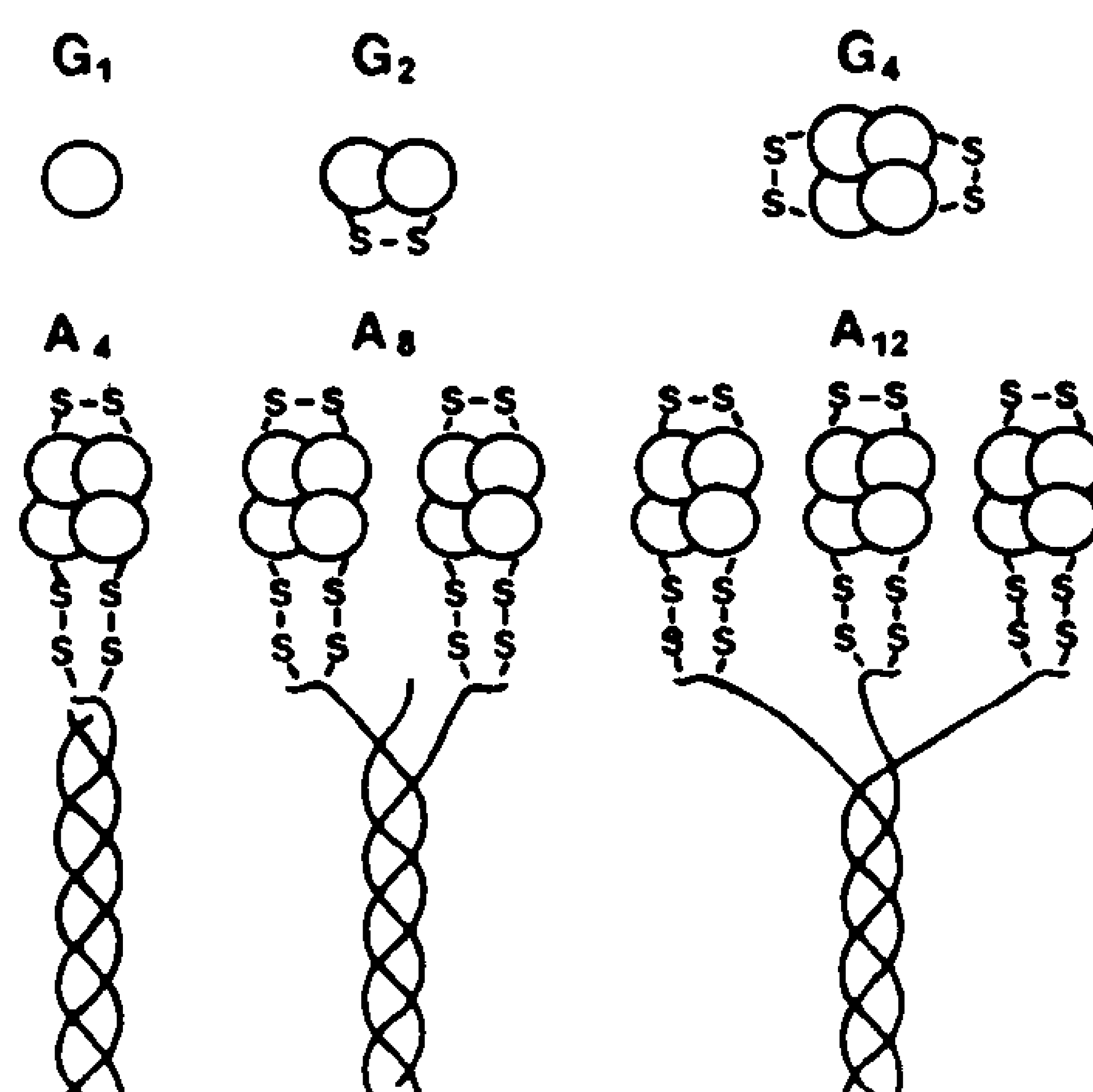


图 1 乙酰胆碱酯酶6种主要分子的四级结构。

翻译后的改变,诸如把糖磷脂或胶原样结构的尾部加到催化亚单位,并不是 AChE 多样性的唯一原因。G 型和 A 型催化亚单位原来认为是相同的,但是最近有证据表明,疏水的 G 型亚单位实质上不同于 AChE 其他型亚单位。在离体翻译研究中已鉴别出数种 mRNA 和至少两个翻译产物,表明球型和不对称型分子可能是通过不同基因或同一基因的不同 RNA 加工而编码的。最近,已从电鳐中分离出编码 AChE 的 cDNA,也作了核苷酸序列测定,发现在 AChE 和各种丝氨酸蛋白酶之间只有少量的氨基酸是同源的。然而,在 AChE 和甲状腺球蛋白羧基端之间确实存在着广泛的序列和结构的同源。只有当进一步确定了 AChE 基因组的详细组构以后,这些功能各异的分泌性蛋白质间的结构相似性的意义才会变得清楚。

另一个活跃的研究领域涉及各种 AChE 的确切生理作用,例如,在脊椎动物的神经肌肉系统中,这种作用很明显地与神经肌肉接触点分子的高浓度和特异的亚细胞定位有关。在运动终板处,G_1 和 G_2

型分子主要位于肌纤维内,与膜性细胞器相结合。一半左右的 G_4 型分子位于细胞内,其余部分与突触后质膜相结合。这些与膜相连的分子,其催化位点暴露在细胞外环境,可能对与受体结合的 ACh 分子起水解作用。相反,在肌细胞内只能测出小部分 A 型(30%),而其余的则通过与硫酸乙酰肝素样蛋白聚糖的离子相互作用而特别保留在突触基底层中。在这里,A 型分子可水解由神经释放的、并传向突触后膜的 ACh 中的一大部分。事实上,这些不对称酶可以调节到达肌细胞表面的神经递质的量,并灭活那些与受体相互作用后弥散到突触间隙中去的 ACh。

很少知道神经肌肉系统以外的各型 AChE 的作用。近来有资料表明,除了水解 ACh 外,该酶能对许多底物起作用,诸如像脑啡肽和 P 物质这样一些肽类物质。此外,不同组织中存在着不同比例的各个 AChE 分子类型。G 型 AChE 分子高度集中在脑、脊髓、外周神经节、肌肉、肝、红细胞、血清和脑脊液中。相反,在心肌、外周神经和少数脑区只有少量的 A 型分子。AChE 能水解非酯类底物以及其多种异构体的不同的细胞分布,这两点都支持这样的概念,即这些酶不仅在胆碱能,而且在非胆碱能机制中起着各不相同的作用。

参考文献

Massoulie J, Bon S (1982): The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Ann Rev Neurosci* 5:57 - 106

Brimijoin S (1983): Molecular forms of acetylcholinesterase in brain, nerve and muscle: nature, localization and dynamics. *Prog Neurobiol* 21:291 - 322

Rosenberry TL (1985): Structural distinctions among acetylcholinesterase forms. In: *The Enzymes of Biological Membranes*, Vol. 3. Martonosi A, ed. New York: Plenum, pp 403 - 429

Rotundo, RL (1987): Biogenesis and regulation of acetylcholinesterase. In: *The Vertebrate Neuromuscular Junction*, Salpeter MM, ed. New York: Alan R. Liss, pp 247 - 284

Schumacher M, Camp S, Maulet Y, Newton M, MacPhee-Quigley K, Taylor SS, Friedmann T, Taylor P (1986): Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature* 319:407 - 409

Hugo L. Fernandez, Cheryl Hodges-Savola

黄伟秋 译 端木肇夏 校

大脑半球特化

人的左、右大脑半球(缩写分别为 LH 和 RH)功能的不对称性是一个多世纪前,在对单侧脑损伤病人的研究中首次确认的。LH 损伤的病人普遍存在严重的语言障碍,而对 RH 相似的损伤,很少产生失语症状。在随后的几年,开始出现报道:RH 损伤产生的各种功能障碍比 LH 损伤更常见或更严重。右半球损伤更强烈地伴有多种功能损失,如脸识别、亮度辨别、同一颜色中色调细微变化的辨别、用彩色积木对图案作临摹、临摹时对图形总体构型的保留、地图的制作和识别、拼板游戏、音乐声调的辨别和记忆、面部表情和语言情感语调的理解。

到 1970 年,有两项发展促成了一种广为接受的观点:每侧大脑半球都是一个完善的人类思维器官,各自特化形成一套与对侧半球功能互补的功能。首先,Roger W. Sperry 实验室对裂脑病人进行了研究。裂脑人是用手术切断胼胝体以成功地控制顽固性癫痫发作的病人。在这些病人中,一侧半球的信息不能到达另一侧,因此可直接比较两半球分别的功能。这些比较清楚地证实了以前在临床上从单侧脑损伤病人所作的推论。

其次,Doreen Kimura 证实,即使在正常的个体中,对一侧半视野内刺激的分辨比另一侧更快或更准,这种不对称性的方向取决于所执行的作业的属性。她和以后的研究者发现,当刺激呈现在右侧感觉野内(即为 LH 所接受)时,言语信息的处理更优;但当刺激呈现在左侧感觉野内(即为 RH 所接受)时,对非言语信息的处理(如快速闪烁点的定位、环境声等)更优。

半球差异的解释

尽管目前对大脑两半球功能有差异这一点并无异议,但就这些功能差异的表征而言,仍存在相当大的争论。LH 被描述为言语性的、命题的、分析的、注意特征的、对高空间频率敏感的和序列性处理信息的,与之相反,RH 则被认为是非言语性的、并列的、综合的、注意轮廓的、对低空间频率敏感的和平行性处理信息的。尽管对 LH 特化为对命题式语言处理的证据毋庸置疑,但对所提出的其他划分的有效性则颇有争议。

例如,研究表明,当让正常被试者读垂直定向呈现于RH(即左侧视野)的无意义音节时,顶部字母的准确率很高,而底部则很低,且不能由底部字母的准确率来预测顶部的准确率(序列性逐个字母编码)。然而,当将音节呈现于LH时,顶部字母的准确率下降,而底部字母的准确率显著提高(均与呈现于RH的结果相比较),且由后者可以推知前者(全音节的整体编码)。简言之,LH将多个语言单元综合成一个统一的语言形式;而RH不能综合,只是将每个单元分别按序编码。当半球的特化处理过程无法从出现的高级综合性表象中进行演绎时,每侧半球则以分离的方式捕获刺激单元,并顺序性地形成表象。

我将概述已有的证据,表明两半球的关键性差异之一,在于从综合各刺激单元而获得的一种完整的信息关系的本质。对于LH而言,这些关系是言语性的,而对于RH,则是空间知觉性的。只要这种相关的表象能获得,在一组广泛而确定的刺激变换之下,这种表象保留其不变性或等价性。这种变换后保留的不变性是经演绎获得的相关表象的标记,它比触发此表象形成的刺激包含有更多的信息。随着对抽象及有关键意义的关系表象要求的增加,半球能力间的差异变得逐渐明显。

语言

对黑猩猩(如Sarah、Nim、Austin、Sherman、Kanzi,均为经训练的黑猩猩名,译注)和经过语言训练的鹦鹉(Alex)的研究揭示,虽然它们没有句法分析或语音复述的能力,但仍有相当程度的语义复述能力。这种对语义的理解包括相当复杂的符号识别,在某些情况下,扩展至对相当大量的口语词条的理解。例如,Sarah知道多个空间性介词、动词、形容词和连词等之间的差别;Kanzi,一只俾格米黑猩猩,在未经任何正规训练的情况下,对人的口语含义的领悟和对它已学过的单词的领悟一样的好。当向鹦鹉Alex展示两个物体并要求回答两者间有多相似时,它不仅能回答某类特征的具体内容(如"红色"),而且还能对相似性的范畴命名(如"颜色"),这反映了它具有作第二级表象的能力。从动物的研究中显而易见,如有足够的参照性经验,那么对于复杂语义或口语理解力的获得,句法能力和短时口语复述能力并不是必需的。

当然,人的RH和LH所接受的参照性经验是相同的。虽然人的RH是非语言性的,且在句法和语言能力上有严重的缺陷,但人们会预期它有高水平的语义上的领悟。确实,裂脑病人孤立的RH所具有的理解词汇的能力与12岁儿童等价,包括名词、动词、形容词、副词、空间性介词和连词。RH的语义表象丰富,但缺乏句法及语音能力,两者间的反差是很明显的。

在裂脑病人的实验中,分离的RH虽然能理解明确的否定"不",但不能区别时态或数量的基本语法差别。同样,RH也缺乏语音能力。它不能将一个口述的无意义的音节(如"ba")同它的书面形式匹配起来;但如果口述刺激是一个有意义的单词(如"boy"),匹配就毫无困难。它不能断定一个口述的单词是否与其看到的一幅图象的名称同音,但知道一个口述单词是否描述一幅图象。其跟随口头指令的能力,随着指令中待处理的关键项目从2增至6而呈指数衰减。RH这种理解力的快速衰减反映了其在句法组织和分团上的不足和语音能力(无口头复述能力)的缺乏。在需要句法和语音关系的表象的情况下,RH即不能领悟。

相对其在言语、句法分析和语音表象方面的缺陷而言,RH所理解的词条的广泛性令人印象深刻。LH能口头复述听到的词,能把思想、声音和视觉刺激转换成语音的表象(反之亦然),能从句子的句法结构推出词的含义,能按语言学上的关系来组织其语义。RH支配的获得语义表达的唯一手段是通过重复的参考性经验,如从对正常人的研究所推论出的,这种经验反映在其基于经验的语义组织上。

LH的语言上的程序对各种语言上的映射关系或等价关系(如在概念、声音、视觉和语音表象之间,在从属的、并立的、高位的范畴间,在句法不同但意义相似的句子间)作特异的表达,而RH缺乏这种程序。在裂脑病人中,其分离的RH理解的词汇量小于LH,这可能很好地反映了对RH的一种功能上加以剥夺的语言环境,而这种环境的造成正是由于RH获取词的含义的手段有限。因此,在语言映射程序几乎不提供长处的情况下,RH的认知能力至少应和LH一样的好。

知觉空间的能力

虽然RH损伤的病人在脸识别上一般差于LH损伤的病人,但除非双侧损伤,否则完全丧失这种能力的情况极少出现。将脸闪现(少于100ms)在裂脑病人的左侧或右侧视野中(LVF或RVF),让其从出现在自由视野中的一组像中挑出与之匹配的。结果表明,RH的匹配能力优于LH。虽然LH的正确识别明显高于猜测,但显然这种匹配是基于对脸中个别特征的编码,而非基于对脸的构型的综合。当这些刺激呈现于LH时,受试者倾向于去表述个别特

征(如"他戴眼睛"),然后在各种选项中寻找,找到与该特征相匹配的图象。

在对正常人的研究中,发现左、右半球对图形匹配的策略有几个方面的不同。当将两张不同的脸分别闪现在左、右视野中,而要求受试者选择匹配的图象,结果对闪现于 LVF 中的脸的匹配准确率更高。但将同样的作业重复进行,把上下倒置的脸作为刺激和选择,LVF 的匹配水平降至 RVF 的水平。LH 对倒置脸形的识别仅略比正置时差,而对 RH 而言则相差甚远。当脸倒置时,将失去其'脸'的特征,不能在构型上加以综合。在一侧半球能够推出正置脸的构型的前提下,把脸倒置将导致匹配正确率的急剧降低。然而,在一侧半球只是依赖于孤立特性的编码进行匹配的情况下,对倒置脸的识别与正置时相比,只是略微差一些。

RH 能抽提确定脸形的相关特征(在正常朝向时所看到的),并形成表象。LH 则根本不能或很差。在一项对正常人的研究中,将两张脸分别闪现在视野中央和一侧,要求其确定两者是否为同一张脸,以其反应时(RT)为指标。当两张脸为同一人的相同照片(均为斜侧面)时,RT 快,且 LH、RH 相同。在这种情况下,匹配纯粹是建立在对两个刺激物理上的认同,毋需构型的综合。然而,当中央的照片为斜侧面而侧方为同一人的正面照片时,对 LVF 的 RT 就明显地快于对 RVF 的 RT。在这种情况下,对人的认同的匹配需要抽提某些脸部的相关,这些相关在正常转动的变化中保持不变。

不对称性干扰效应也显示了 RH 进行的对脸部关系构型上的综合。让正常人去识别一对分离开的卡通式的脸部特征图,要求回答两者是否相同。无论结果是"是"还是"否",对两侧视野来说 RT 一样快。然而,假如两张卡通图中仅有一个特征不同(如不同的眼睛),则确定特征不同的 RT,对于 LVF 呈不对称的延长。虽然 RH 分辨分离的眼睛的差异像 LH 一样快,但当这些特征嵌入于脸的图象中时,RH 在分辨其差异时则会受到干扰。RH 的能力是推论出脸部的构型,在这些构型中脸部关系倾向于在知觉中处主导地位,并干扰对分离特征的辨别。

在裂脑病人中可见相同的干扰。在一项研究中,把一幅卡通式"脸"长时间地呈现给 RH 或 LH。这个"脸"是一个椭圆,其中鼻和嘴取代了两只眼的位置,由一只眼睛取代鼻的位置,嘴的位置则为耳取代。当要求病人"指鼻子",RH 指向鼻的位置,而 LH 则指向实际的鼻;然而,当擦去椭圆,从而破坏刺激图象的脸形特征,则两半球都指向所述的特征。这就是说,当特征游离于脸形背景之外时,RH 区分特征与 LH 一样好;但当特征呈现在脸形背景中时,RH 对脸部关系的感知将凌驾于对错位的实际特征的感知之上。

视觉空间作业的完成需要对空间关系进行抽象推理,就此而言,RH 胜过 LH。当要求裂脑病人分辨由圆点组成的阵列是横排还是纵排(由相对的圆点的间距决定,即把点在思想中转换为垂直线或水平线),RH 比 LH 更准确。进而,对更困难的作业,RH 越显其优越。在更困难的作业中,点在纵、横方向的间距更为接近,因此在头脑中转换为"线"就需要更多的抽象。此外,在要求病人挑出一个与一组刺激有相同不变量的形状时,RH 的准确率几乎臻于完善,与获得一种抽象不变量所需的抽象无关(对欧几里德集为零,对仿射集、映射集和拓扑集则逐渐递增)。相反,随着对抽象要求的增加,LH 的表现单调下降;当变为绝对抽象时(即拓扑集),LH 则纯粹为随机操作。

两半球表象能力

综合考虑各种研究,很显然,两半球获取在某种确定的变换下保留了不变性的某种相关的表象的能力是完全不同的。对于 LH,这种相关是语言上的,它们从属于语义关系结构、句法关系结构、语音关系结构和彼此间以及与言语间的映射功能。典型的 RH 的语言局限于仅基于参考性经验上的单词的理解,它的语义结构自然与 LH 的非常不同:与火车相比,公共汽车更与车站相关;狗比鲸更与哺乳动物相关。RH 的联合网络是经验性的,而非语言性的。

对于 RH,知觉空间性的关系与通过从映射程序而推演的相关的共性有关,例如三维形状与其抽象的非折叠的平面图间、片断的与完整形状间、从不同的透视看到的同一形状或脸之间、在完整和不完整的圆环的不同弧度角之间、点和线的阵列之间以及变动的几何集合和拓扑集合的物理模型之间存在的共性。LH 能够把由相关的不变量相互映射的不同知觉空间的刺激关联起来,但它不依赖于对这些不变量的抽提。更准确地讲,它在不同的特性中寻找其物理上的共性或者寻找语言标记相同的那些特性,然后用这些去介导其关联的操作。

每个半球特化的表象,不仅反映了可利用的不同程序,而且也反映了那些程序必然实施的操作。因此,意识到在两个单词(如公共汽车,车站)间的一种由位置关系所确定的关联时,LH 表现得较差。这是因为它的处理程序是基于一种言语性的语义结构之上的。正常被试者在辨别有相符色名的墨水颜

色时，对呈现于LVF或RVF有相同的RT；但当色名不相符时，对呈现于RVF中的刺激的RT有不同程度的延长。RH损伤(RHD)但LH完整的病人，对以与语义内容相符的情感语调陈述的句子，在语调(兴奋、悲哀、愤怒、中性)的辨别上仅稍逊于LH损伤(LHD)但RH完整的病人；然而当两者不相符时，RHD病人的表现大大逊色于LHD病人(事实上，几乎与猜测相同)。LH被迫对单词进行处理，以获得其含义，甚至这样的处理与直接的作业无关，并有所干扰。

即使对语调和语义相一致的句子，RHD的表现仍较LHD差，这很好地反映了RH较LH有更大的自由度去察觉超语言学的变异，这些变异与语言性上的关系并不相关。"Happy"(幸福)这个词(或任一其他单词)，在声学上可以有许多变化，取决于讲话者是儿童还是成年人、是男人还是女人、用悲伤语调还是兴奋的语调、这个地区或那个地区的口音等等，但是LH从所有的可变的标记中抽提出语音关系的不变量。对无关的声学变量的敏感会干扰语音表象的获得，但语音不变量的表象也干扰了对超语言变异的辨别。研究表明，RH不仅在辨别言语的情感语调上，而且在辨别不同讲话者的声音上都优于LH。

就如同LH不得不去表达语言上的关系一样，RH不得不去表达知觉空间上的关系。无论是在裂脑病人还是正常人中，脸刺激是经RH加工，从而产生脸部关系的一种表象，尽管这干扰了对特征的辨别。另外，当要求正常被试者去辨别在一个大形状中的一个小字母图形单元是否是某个目标时，对呈现于LVF的RT大大长于呈现于RVF的。但若在目标检测作业中，仅单个分离的字母呈现时，则对两侧视野的RT相等或对LVF稍慢(偶尔更快，取决于示例的精细情况)。RH中的形状表象对小字母图形单元的辨别产生了干扰。

现实世界中的正常脑

在两半球的处理操作中似乎存在着不相适应的刻板性。虽然每个半球特化的功能能够推演出高度抽象、概括的、强有力的表象关系，但在某些情况下(通常是完全人为的)这种推演产生对信息处理的破坏和干扰。然而，考虑到在现实生活中的情况，正常大脑的每个半球接受同一刺激输入，每个半球同时编码和处理那个输入信号，而且两半球处于紧密的协同的相互作用之中。在处理过程的每一时刻，每个半球不仅处理其直接的感觉输入，同时也处理来自对侧半球对同一刺激信息处理后的结果。

分开来考虑，两半球选择感觉资料的不同子集进行处理，运用不同的处理程序，推演出信息的表象，这些表象在某些特性上是高度精细的、概括的和丰富的，而在其他特性上则是原始的、有限的和贫乏的。如果感觉信号只投射到一个半球，或者两个不同的刺激同时投射到两个半球，即使在正常人的大脑中这样的分离处理在相当程度上也会发生。虽然正常大脑的一侧半球能将信息传递给另一半球，但其传递的刺激信息并非是刺激的如实记录，更精确地讲是由半球按自己特化的处理方式编码了的刺激信息的子集。输入的单侧化阻止了两半球在处理同一刺激时发生的协同性相互作用。当刺激仅呈现于一个半球时，另一半球对这一刺激的了解就好比一个学生仅按另一学生的笔记对一个讲演的了解一样。

在几乎所有的现实世界的情况下，两半球特化的能力对现实的认识将产生有益的贡献。在社会交流中，LH对脸部表情、脸、不同讲话者的声音或对情感语调辨别能力的缺失不需要在认知上付出代价，因为RH将会以很高的真实性表达这些变异并将会与LH交流。RH在句法和语言理解上的局限性将不会有任何明显的影响，因为LH将以接近完美的精确性表达这些关系。RH不能检察一些次要的特征，而这些特征对本体可能又是主要的(和在社交活动中是重要的)，但LH能表达，并将会与RH交流。LH在语言基础上组织起来的语义关联和RH在经验基础上组织起来的语义关联共同提供对经验的解释。

在对物质世界的理解中，LH不能感知到RH表象的知觉空间的等价性，但表象一旦获得后，至少对于一个数学家而言，其LH能用纯符号术语来确定出映射关系。两个半球一起相当于一个分析几何学家。即使LH不属于一个数学家，一个不完全的、不那么精细的言词关系的转译仍可获得。另外，LH通过其语言上的操作能发明或发现一组符号关系，这些关系在与RH交流中能表达为知觉空间性的关系。当然，为RH所抽提的不变性导致不能感知某些刺激的变异，这些变异与相关的等价性无关，但与合适的阐释和行为却是高度相关的。LH虽不能去揭示不变性，但它却表达变异的情况。

胼胝体是迄今为止发现的脑中最大的纤维束，它在两半球处理来自同一现实世界同一的信息时介导两半球间连续的、富含信息的、密切的交流。RH只表达知觉空间关系，LH只表达语言关系，一般来说将不会有任何益处，且代价昂贵。每个半球获得的不同的、高度抽象的相关性表象是现实世界一部

分的有效的总体的推理模型。在这些表象中丢失的则被对侧半球抽提和表达。两半球协同起来,对同一现实生活世界的同一信息进行处理,较单个或两个相同功能的半球,能形成一个更完善、更真实、更丰富的表象。凭借胼胝体的大量信息的转运能力,这些精神模型的功效和普适性扩展到整个经验领域,而不只是一个或另一半球范围的部分。

流行的神经学观点认为,就两半球的功能不同而言,我们有两个大脑,分别在特定的环境下激活和活动。实际上,两半球的不对称性越大,脑作为一个信息处理器就越统一。半球间的交流是需要平稳、精细和广泛的,并需要一条大运载量的传输电缆。胼胝体最先出现在有胎盘的哺乳类中,除一已知的例外,其相对皮层表面区域的大小随着联合新皮层的扩展而增加。在刺猬,一种非常原始的食虫动物,其胼胝体与前连合差不多大。在灵长类,尤其是人类,胼胝体是巨大的。在裂脑猴上,以及最近在完整脑黑猩猩上的研究揭示,两半球间存在显著的认知不对称性。

在胼胝体大小与皮层扩展间的普遍性关系的例外是鲸类动物的脑(海豚,白鲸)。这些动物有一个高度皱褶的皮层、一种丘脑的分化(提示其联合皮层有高度的发育)以及在一些种中其相对大脑的大小接近于人类。然而,在一些种中,其胼胝体的大小相对于大脑而言,不及人类的四分之一。在功能上,鲸类动物的半球相互间是显著分离的。呈现于一侧半球的刺激在此半球诱发电位,在对侧半球并不诱发。鲸的视通路是全交叉的,每个眼睛独立地运动去观察不同的空间区域。进而,当一半球进入深度睡眠时,另一半球则总是处于充分的觉醒中。这种单侧睡眠大概占其生命历程的30%到40%。当两半球都处于觉醒时,它们相互间交流非常少。在绝大部分时间内,只有一个半球醒着并控制所有的信息处理和行为。

异常的鲸脑是对水中哺乳动物生活的一种适应。由于其呼吸行为必须完全被压抑直到动物浮上水面,这就需要失去对呼吸的非自主性控制。对自主控制机制的依赖性要求一侧半球在所有时刻均处于清醒。对睡眠的需求需要大脑其一半球处于睡眠时另一半球处于觉醒中。这种单侧睡眠的能力牵涉到两半球的半分离。当两半球处于清醒时的两半球的半分离和一半球处于睡眠时的全分离要求每一半球都能自如地控制行为,就像在其他具有相似智力的哺乳动物中两个相互交流的半球一样。很可能,这只有通过一个更大的半球才能达到,这个半球大抵接近于在两半球均为整合时所需的半球的两倍。鲸功能性脑大小或许只相当于一个半球而非两个。

虽然人类智力远远超过了宽吻海豚的智力,但我们的大脑相对于身体大小而言,几乎不大于它们。然而,我们有两个高度不对称和整合的、功能上作为一完整大脑的半球。人脑的每个半球和海豚脑是一台"超级计算机",由多连接的平行处理器组成,每一处理器有分化了的功能,且任两者可相互交流。海豚的脑效果上或许是一个超级计算的半球,人的大脑则是由两台具有特化功能、紧密连接的超级计算机组成的"超高级计算机"。

参考文献

Bryden MP (1982): *Laterality: Functional Asymmetry in the Intact Brain*. New York: Academic Press

Geschwind N, Galaburda AM, eds. (1984): *Cerebral Dominance: The Biological Foundations*. Cambridge, Mass: Harvard University Press

Lepore F. Ptito M, Jasper HH, eds. (1986): *Two Hemispheres-One Brain: Functions of the Corpus Callosum*. New York: Alan R. Liss

Ottoson D, ed. (1987): *Duality and Unity of the Brain*. London: MacMillan

Perecman E. (1983): *Cognitive Processing in the Right Hemisphere*. New York: Academic Press

Jerre Levy
杜久林 译 杨雄里 校

大脑皮层的柱形组构(皮层柱)

哺乳动物大脑皮层的神经元以两种基本模式排列,其一是水平向,另一是垂直向。水平模式由平行于皮层表面的片层组成。每一层由某一类占优势形态的神经元胞体组成,并与神经系统其他区域有特有的输入输出关系。在大脑皮层大多数区域可区分出六个不同的层,正是这种片层组构的区域变异性形成了皮层分区化的基础,即分为许多由 Brodmann 及其他人提出的细胞构筑区域。

叠加于片层组构模式之上的是第二种模式,即垂直模式(与皮层表面成直角),在此模式中,神经元群从皮层表面向下伸展通过所有层,具有某些共同的功能性质。尽管在皮层某些区域,神经元胞体

"链"形成一种可见的径向簇,但对正常尼氏染色的脑组织作显微镜检时,片层模式是明显的,而垂直模式却不明显。然而,当研究高尔基染色的皮层组织时,可见到皮层内许多树突和轴突呈显著的垂直排列。Lorente de Nó (1938)首先讨论了皮层小片区域内明显的垂直连接所具有的可能意义。

Mountcastle 提供了大脑皮层内垂直功能组构的第一个实验证明,在那项研究中他记录了猫(1957)和猴(1959)初级体感皮层数百个单个神经元的活动。在皮层几毫米见方的一个特定区域,所有神经元都有重叠的感受野(身体的某个区域,感觉刺激在该区域能有效地诱发该神经元的活动)。在一个皮层区域,可能所有神经元的感受野都在一只手指上;在另一个皮层区域,神经元的感受野可能靠近手腕;在第三个区域,感受野可能在上臂。然而,虽然在一个区域内其所有神经元具有相同的感受野,但这些神经元对不同感觉亚模态的反应各异。某些神经元被皮肤轻触而激活,另一些被深部组织重压而激活,还有一些则被关节旋转而激活。Mountcastle 发现,当微电极垂直刺入皮层表面,在记录过程中遇到的所有神经元由同一感觉亚模态所激活。对比之下,当微电极沿脑沟边沿刺下,从而平行于皮层表面移动时,各神经元的亚感觉模态有规则地变化,就像微电极尖端偶尔从一个功能相关的神经元群移到另一个。这些关系示于图 1。Mountcastle 用"柱"这一词来描述垂直向的功能相关神经元簇。此后,该术语一直被用于指听觉和视觉区以及运动和联合皮层中若干类似的关系。

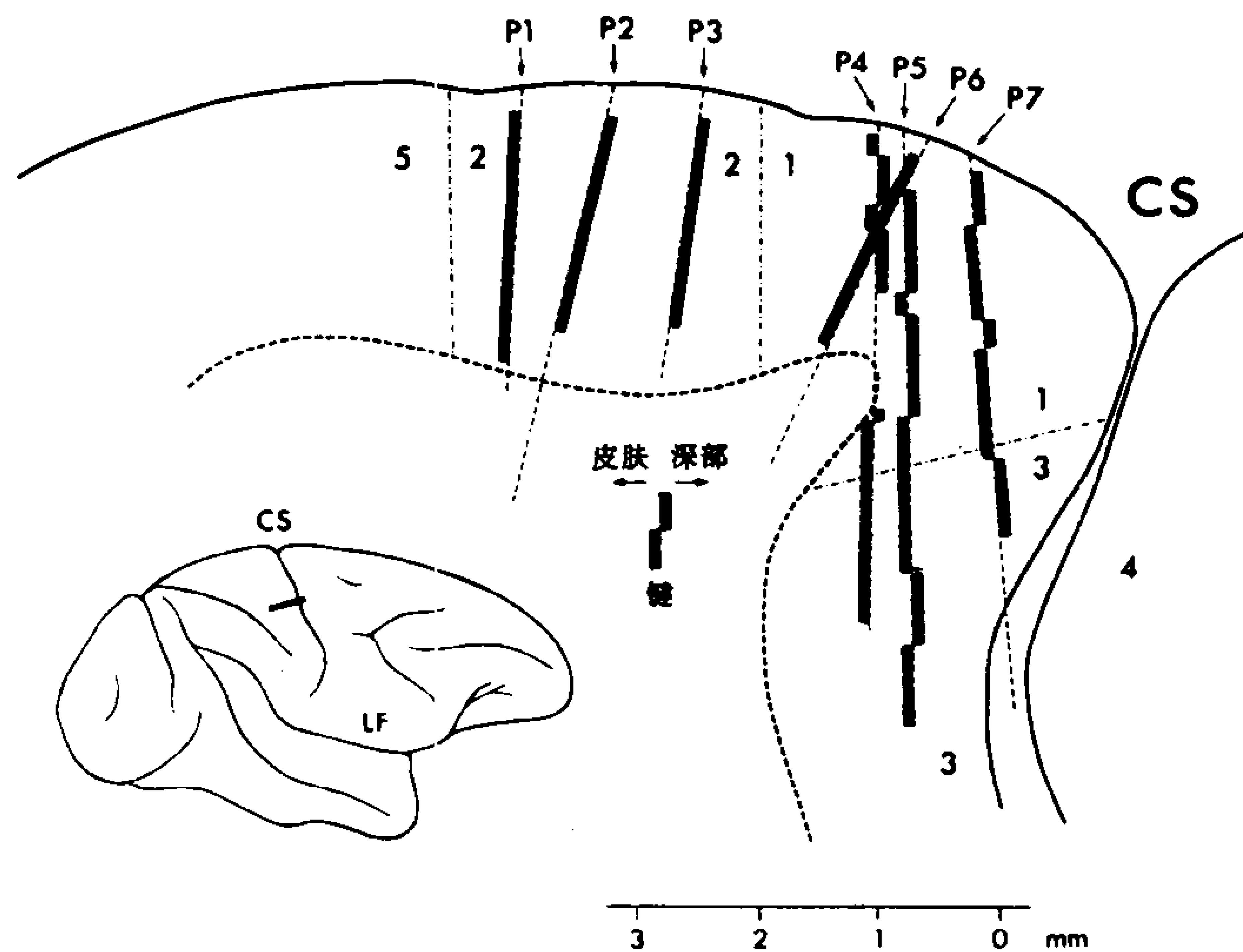


图 1 微电极插入猕猴脑中央后回。几次实验的记录路径叠加于一个代表性的切面上。插图中跨越中央沟的粗线示切面的位置。CS 表示中央沟;LF 表示外侧裂。皮层轮廓内细胞构筑区 5,2,1,3 和 4 区的边界分别用数字标注。微电极尖端插入路径标记为 P1~P7,由虚线表示。电极路径左边的黑条表示仅能遇到由皮肤轻触激活的神经元的区带,电极路径右边并接的黑条表示仅能遇到由深部结构压力激活的神经元的区带。皮层边界和白质由虚线表示。

垂直单位或柱,由三种通用的方法来定义:由神经元的输入特征(何种刺激有效地激活神经元),由输出特征(当神经元被自然或人工激活时,产生何种行为或活动),以及由与中枢神经系统其他部分的连接模式。柱形组构的某些类型还可以用这些准则中不止一种来描述。

Wiesel、Hubel 及其同事从 1959 年开始对视皮层的垂直组构作了最全面的研究。图 2A 示出的证据提示,视皮层的模块化排列类似于运动感觉皮层。当 Hubel 和 Wiesel 记录视皮层神经元活动时,遇到一个接一个的神经元被由细线或较大刺激直线边缘组成的视觉图象所激活。一条给定的线或边缘激活神经元的强弱程度依赖于它相对于水平线的朝向。某些神经元被水平线选择性地激活,另一些被垂直线或不同角度的斜线激活。然而就像运动感觉系统中一样,神经元排列有序使得当微电极穿刺垂直于皮层表面时(在图 2A 中由标着 1 的长箭头所代表),所遇到的所有神经元享有共同的功能性质(在这里是刺激的最佳朝向)。箭头近旁的短斜线表示了线或边缘的朝向,这些线或边缘能最有效地激活

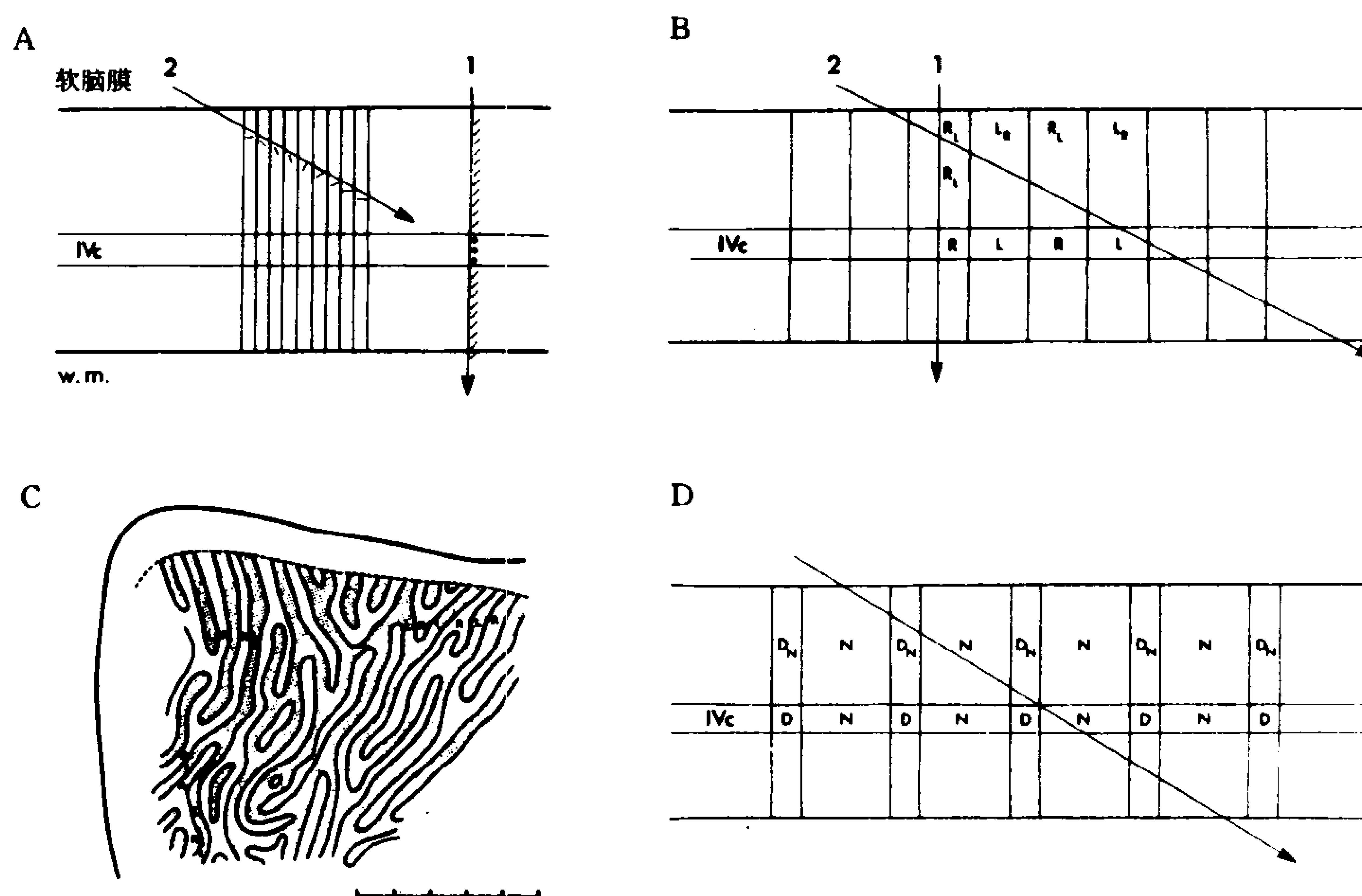


图2 A. 视皮层朝向柱。标记有1和2的箭头表示微电极插入皮层的路径。路径旁的短线表示该位置附近遇到的神经元的最佳刺激朝向。在第IV层遇到的大多数神经元对刺激朝向不敏感(由圆圈表示)。w.m.代表白质。B. 视皮层眼优势柱。R:受右眼视网膜刺激影响的神经元;L:受左眼视网膜刺激影响的神经元。C. 利用水平切面重建的猴脑一侧半球视皮层第IVc层。画点区域表示LGN轴突终末区域,这些终末由注入左眼的跨神经元转运的示踪化合物所标记,因此,这种区域对应于插图B中第IVc层标有L的眼优势区带。刻度单位为mm。D. 在早期阶段经历单眼视觉剥夺的动物的眼优势柱。D表示受视觉剥夺眼影响的神经元区域;N表示接受正常眼信息的区域。

沿微电极插入途径上的神经元。与此不同的是,当微电极斜插入皮层表面,在水平方向穿越相对较长距离时,会典型地遇到具有某个最佳朝向的一小群神经元,接着再遇到最佳朝向稍不同的一小群,再下去则是最佳朝向重复有序地变化,如图2A中箭头2近旁的斜线所示。Hubel和Wiesel因此提出,视皮层包含有神经回路的重复性单位,与皮层本身的厚度相比,其物理形状细而长,且特化为以某种方式来分析视环境中刺激的某些特征。他们使用"朝向柱"这一术语来称呼这些单位。

在这一点上,应当强调的是,在最初的研究中或后来的分析中,丝毫未述及神经回路的这些单位的形状是在构筑意义上真正的柱形。在一个单位内,神经信息处理通常主要沿垂直方向进行,在较大的皮层区域内,这些单位以重复方式分布。然而其物理形状可能是不规则的,在某些情况下可能更像由神经元聚成的细长平板和条块,而不像规则重复的圆柱体。"模块"这一术语也用于描述神经组构的这种单位。

视皮层中,第二种垂直组构模式与朝向柱共存。Hubel和Wiesel揭示了这第二种模式,他们观察到大多数神经元被单独任何一只眼的适当视觉刺激激活到某种程度,但被某一只眼的刺激激活比另一只眼更强烈。而且,微电极垂直插入皮层表面时所遇到的所有神经元都受到来自同一眼占优势刺激的影响。这一关系示于图2B,微电极在垂直于表面的插入中所遇到的所有神经元主要为右眼刺激所影响,同时受到左眼刺激较小程度的影响。相邻柱的神经元具有相反的关系。沿皮层表面斜切插入微电极(箭头2)遇到较大的神经元群都受相同的优势眼影响,然后一下子切换到具有相反优势眼影响的神经元群。皮层IVC层接受丘脑外膝核(LGN)传入神经元终末,其所有神经元仅被一只眼所激活,该眼对柱内其余部分具有优势影响(例如图2B中插入1中为右眼)。Hubel和Wiesel将双眼交替影响的这些区域命名为"眼优势柱"。

解剖学研究证实,视皮层的丘脑输入在第IV层形成是分聚的,外膝体与一只眼相关的各层均投射到皮层的一些条形区,这些条形区与仅接受另一眼外膝体纹状区投射的条形区交替穿插。丘脑输入

交替条形区的关系如图 2C 所示。此图描绘了在如下条件下观察到的模式：在一只眼(我们假设为左眼)内注入神经解剖标记物，该标记物沿视网膜神经节细胞轴突顺行运输，跨越 LGN 突触，且保持完好地隔离在 LGN 的同一层中，然后继续到达视皮层，积累在第 IVC 层的轴突终末。在这样的实验中所标记的视皮层横切面示于图 3A。然而在图 2C 中，正常弯曲和褶折的皮层已被展平，显微镜切面平行于皮层表面。因此，该图描绘了第 IV 层内仅携带左眼信息的轴突终末所在区域(画点区域)，这些区域与接受右眼输入的区域交替穿插。在第 IV 层上面和下面的各层内，神经回路将来自两眼的信息组合起来，以便产生深度感觉的立体线索。

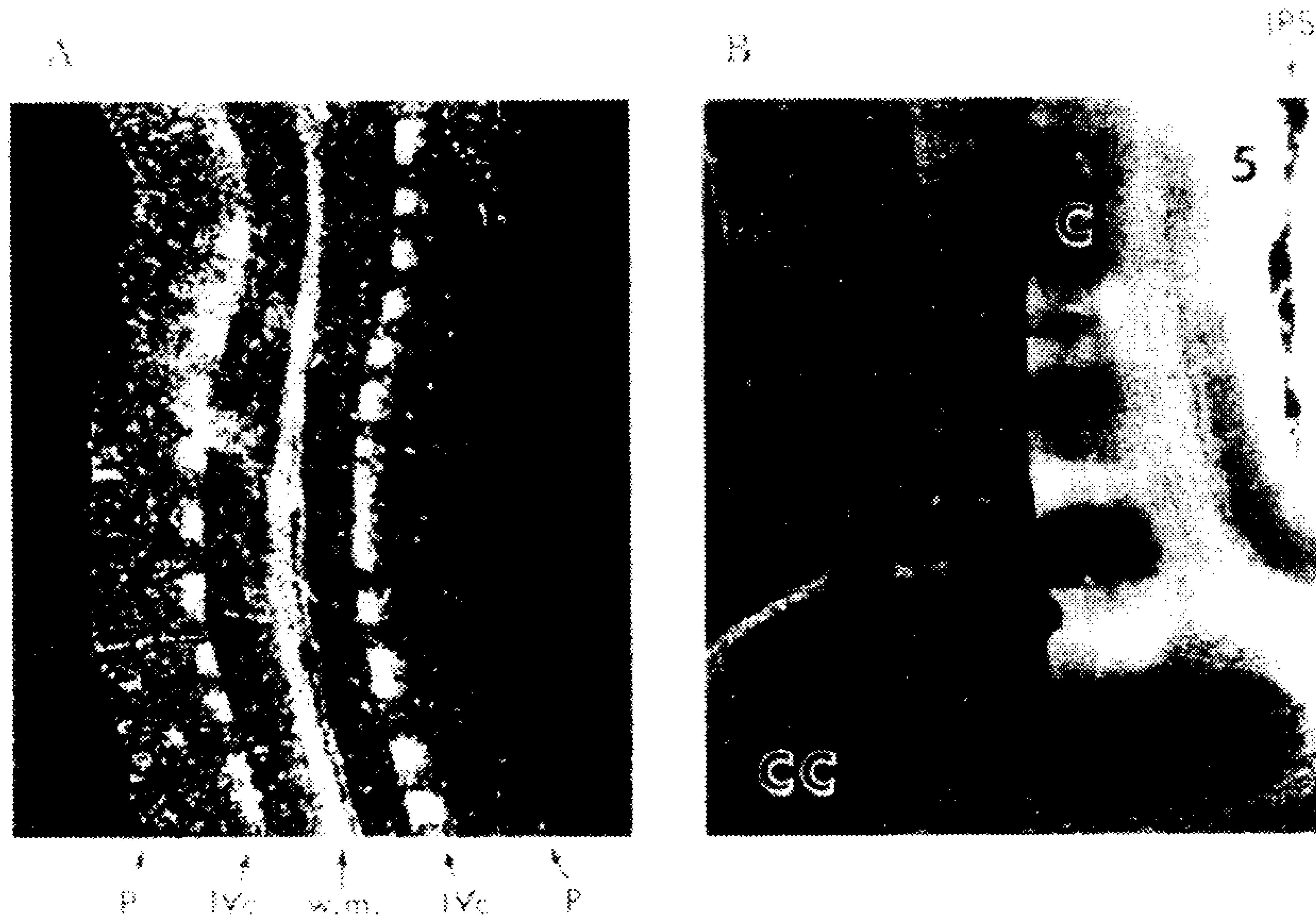


图 3 A. 经过猫视皮层一个狭窄脑回的冠状面补切面。该猫左眼被注入示踪物，如图 2C 所述那样。两层皮层中间夹有一白质(w.m.)狭带。外面是软脑膜表面。第 IVc 层的白色小块是被标记的 LGN 神经元终末区，对应于图 2B 中第 IVc 层内间隔出现的区域，其中的神经元仅对左眼刺激响应。B. 通过胼胝体后部(CC)、扣带回(C)和后顶联合皮层(Brodmann 5 区)的冠状切面。示踪物置于 Brodmann 7 区，被顺行转运至同侧大脑半球的扣带回，也较少程度地跨越胼胝体转运至对侧半球的扣带回。同侧扣带回皮层内三个较大的皮层至皮层的柱显而易见，对侧扣带回皮层内也可见到若干个暗淡的柱。IPS 表示顶叶内沟。

眼优势柱研究的首批结果之一是证明了一个生物体感觉经验较适中的改变能在神经系统中产生神经解剖连接的改变。如果新生动物眼的视觉输入仅改变数星期，剥夺其精细图形视觉(即使其视网膜上总光通量仍保持正常)，则其 LGN 与皮层之间的神经连接模式也会发生严重(也许是不可逆)的异常。如图 2D 所示，接受视觉剥夺眼的 LGN 轴突终末的眼优势柱(D)比正常的要狭窄，而接受正常视觉眼的优势柱(N)比正常的宽。而且，虽然正常眼对被“剥夺视觉”的柱内第 IV 层以上和以下的神经元仍有某些影响，但“正常”柱内的神经元不再对被夺视眼的刺激起反应。假如对那样的视觉剥夺动物进行如图 2C 所示的神经解剖实验，那么第 IV 层内被标记神经元终末范围内正常眼所占的区域相应增大，而视觉剥夺那只眼的区域相应减小。

迄今所讨论过的皮层柱类型都是由轴突至皮层区的输入模式来定义的。在运动皮层和前运动皮层中亦存在与感觉亚模态柱和朝向柱类似的排列，但是这里是通过用微电极电刺激所研究的神经元，然后观察所发生的情况来显示柱的分界。沿柱纵向任一位置上的微电极刺激引起相同肌肉的收缩，以第 V 层的刺激阈最低，该层是皮层脊髓束的起点。相邻的运动柱连接于不同的肌肉或肌肉群。

在联合皮层，已描述了纹前区和颞视区内与激活神经元的感觉刺激相关的柱形组构。在后顶皮层，已观察到输入输出确定的柱。

柱形组构的解剖学研究通常显示如图 3A 所示有丘脑至皮层的一类特定输入的分聚性质，或者是如图 3B 所示，联合皮层中各柱间有皮层至皮层的连接。图 3A 示猫视皮层一个脑回的横截面，其中

与一眼相关的 LGN 终末已被标记，如以上在眼优势柱的讨论中描述的那样。皮层中位于白质(w.m.)细带两旁一边各一层的两个分层。明亮小块代表标记物在皮层第 IVC 层中 LGN 轴突终末的积累。图 3B 示猴扣带回皮层至皮层的柱。这些柱被放射性示踪物所标记，示踪物从顶联合皮层(Brodmann 7 区)注入，经轴突转运至间隔较远的各终末小区积累起来，这些终末小区贯穿扣带回的整个深度。

皮层柱定义所依据的功能关系可受到许多因素的影响。如前所述，发育早期异常的视觉经验会破坏丘脑至皮层眼优势柱输入的正常模式，并影响朝向柱的正常分布。抑制性神经递质正常平衡的扰乱会改变朝向柱内神经元对刺激朝向的特异性。最后，Merzenich 和 Kaas 近来报道，如果切断外周神经以改变丘脑至初级体感皮层的输入，则皮层柱失去其先前的优势输入，并逐渐变得受来自其他附近皮肤和深部组织部分本为阈下的输入的影响。

总之，“皮层柱”这一术语普遍用于指大脑皮层内几种不同类型的垂直组构，这些类型的组构都具有共同的性质，即形成许多小模块，接收、处理和传送神经信息，且相对独立于相邻模块中的信息处理。这种重复性功能单元广泛的分布模式，就其基本回路形式是相似的，但涉及各式各样神经信息处理，它可能是大脑皮层神经回路最与众不同的特征。

参考文献

Hubel DH and Wiesel TN(1977): Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond* B. 198:1 – 59

Jones EG (1984): The columnar basis of cortical circuitry. In: *The Clinical Neurosciences*, vol. 5: *Neurobiology*, Rosenberg RN, ed, pp 357 – 383. London: Churchill Livingstone

Jones EG (1981): Anatomy of cerebral cortex: Columnar input-output organization. In: *The Organization of the Cerebral Cortex*, Schmitt FO, Worden FG, Adelman G, Dennis SG, eds, pp 199 – 235. Cambridge, MA: MIT Press

Lorente de Nó R (1938): The cerebral cortex: architecture, intracortical connections and motor projections. In: *Physiology of the Nervous System*, Fulton JF, ed, pp 291 – 339. London: Oxford University Press

Mountcastle, VB (1957): Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20:408 – 434

Powell TPS, Mountcastle VB (1959): Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp* 105:133 – 162

James C. Lynch

沈公羽　译　杨雄里　校

计算神经科学

计算神经科学的最终目标是解释脑内的电信号和化学信号是如何被用来处理信息的。这一目标虽不是新的，但在过去的十年中变化甚大。神经科学的进展使得对脑有了更多的了解，已有强大得多的计算能力可用于神经系统的仿真研究，已从神经元大型网络简化模型获得了新的见解。脑模型把通过分子和细胞技术达到的微观层次和通过行为研究达到的系统层次连接起来。

理解脑是一种挑战，它吸引了许多不同学科越来越多的科学家。虽然在过去的几十年里在细胞和分子水平上关于脑结构的发现已有爆炸性增长，但我们仍不理解神经系统是如何使我们能看见、听见、学会技能、记住事情、计划行动和做出选择的。脑的建模代表了产生出关于脑功能假设的一种有价值的技术。

计算

当今，尽管数字计算机已成为计算系统的范例，但许多模拟装置，诸如计算尺、光学傅里叶分析器、甚至滚向山下的石球也能计算。在每一个例子中，物理系统的状态能映射到解决一类计算问题的更抽象算法的状态(Sejnowski, *et al*, 1988)。神经系统的状态代表了外部世界的事件及状态。神经系统状态的计算解释与机械解释或者一般性解释的不同之处在于，可以把脑的状态映射到一种抽象算法的携带信息的状态，这种算法用以解一个计算问题。

对由自然进化而来的计算解法而言，人类发明的现有计算装置可能并非是其良好的导向，这至少是因为，进化是在设计和结构已在位的情况下取得的。进化不能从零开始，即使最佳设计需要那样的过程。就像 Francois Jacob 在其著作《可能与实际》中评论的那样，进化是一个修补匠，它从可用的材料来改良更新，但受限于以前的设计。而且，任何给定

的能力,如双眼深度感知,都是感觉运动控制和一般生存所需的更强大能力集合的一部分。

分析的层次

1982 年 David Marr 清晰地表述了对信息处理过程进行分析的有影响力的理论框架。有三个层次被刻划:(1)抽象问题分析的计算层次,其中的任务(例如从双眼图象确定深度)被分解成基本组成部分;(2)算法层次,算法规定了形式化过程,给定输入就能得到正确的输出,因此,任务得到执行;(3)计算在物理实现上的层次。对可编程的数字计算机而言,同一计算问题可由许多不同的算法来解,每一算法又可用以许多不同技术构建的数字电路来实现,在这一意义上,计算层次独立于算法和实现层次。

数字计算机是通用性的,可经编程来执行任何算法;脑与此不同,脑似乎是由灵活性有限但却能极有效地执行其任务的专用系统组成的集合体。与计算独立于实现的原则相比,神经科学的现行研究提示,在实现层次上的考虑对所设计的各种算法和对计算已有的各种理解都起极重要的作用。甚至连提倡自上向下方法的 Marr 也受到神经生物学观点的高度影响。

另一个考虑是分析层次和结构层次间的关系。在从突触到系统的每一个规定的结构层次,我们都能提出这个问题:该层次对脑的更广泛的计算组构作出什么贡献?这样,脑的实现层次的范围可能伴随有同样宽广的算法和任务描述的范围。我们并不是寻求单一的计算解释,而必须期望获得依赖于现象时空尺度的一系列解释。

真实脑模型

关于感觉信息和运动指令表征的大多数信息都基于对单神经元的记录。这一技术能揭示事实,但迄今也有限制性,因它使我们偏向于考虑细胞层次而不是亚细胞或回路水平。我们特别需要能监视神经元群的技术。模型方法有希望成为这些实验技术的重要补充,对论述研究脑内信息处理时产生的概念性问题是必不可少的。脑模型有各种优点:(1)模型更易于详尽研究具有相互作用成分的复杂非线性的脑系统;(2)通过仿真预测和实验结果的比较可以发现新现象,以及根据这些预测来设计新实验;(3)在活组织上难以或甚至不可能进行的实验,诸如对特定通道、突触、神经元或通路的选择性损伤能够用模型来仿真。

随着神经科学在细胞和分子水平上知识的积累,将所有知识结合到一个模型中去以期尽可能重现神经系统是有魅力的。这个方法的一个问题是,在各个细节方面都真实、真正完善的模型可能像神经系统本身一样不可理解。另一问题是,基于不正确或不完全知识的模型可能会给出误导的结果。尽管如此,我们称之为真实模型的这类模型能够对神经系统表现出的特性,例如神经回路节律性模式的产生,提供有价值的见解。

对神经系统研究的空间尺度范围跨越八个数量级以上,从以纳米级度量的分子尺度到以若干厘米计的神经纤维束。生理时间尺度跨越十个数量级以上,从以单个离子通道门控为例的几分之一毫秒到记忆所基于的生物物理和生物化学事件所需的数天或数周(McNaughton 和 Morris, 1987)。神经系统的组构原则是以一种与其功能直接相关的等级性空间层次和时间尺度表现(表 1)。其中一些原则将归纳于此,以用作讨论具体例子的框架。

表 1 神经系统研究的层次*

结 构	分 析	测 量
离子通道	实 现	单通道
突 触	算 法	单细胞
树 突	计 算	多细胞
局部回路		EEG/ERP/PET/MRI
突触小球		心理物理
神 经 节		行为
核/映射		
系 统		

* 神经系统的结构成分可在许多空间尺度上进行研究。在每一个结构层次上可以用许多生理学技术来进行测量。对神经系统信息处理方面的分析可在三个层次上进行(见正文)。模型典型地连接相邻的结构层次,并基于用几种技术所作的测量。

不能期望任何单个模型能覆盖所有层次,某个组构层次上的基本特征可能在另一个层次上是无关紧要的细节。组构的多层次性不仅是神经科学的特点,也是物理学和化学的特点,后两个学科对各层次现象和组构的解释已较成熟。假如一个包罗万象的“脑理论”真的出现,它将需要确立一个从最低级到最高级的相继和重叠的解释链,贯穿各种各样的空间、时间、结构和计算层次。

跳越多个层次的模型是罕见的,最成功的模型典型地仅连接相邻层次。例如,动作电位产生和传播的 Hodgkin-Huxley 离子通道模型,将整个轴突的离子流的测量与单个离子通道动力学过程联系起来,尽管 1952 年提出该模型时,那样的离子通道仅是一种假设。有时需要在一个层次可用的数据范围

以外作出假定，以便能对这个层次有更好的理解。直到采用了 Hodgkin-Huxley 模型提出几十年之后所发展起来的单通道膜片钳记录技术，Bert Sakmann 和 Erwin Neher 才于 1976 年验证了关于离子通道性质的假设。70 年代，Wilfrid Rall 运用电缆模型研究了树突内电流扩布的细节，更晚近些，许多研究者将电压依赖性信息处理的效应包括在这些模型之中。感觉信息倾向于以空间映射方式组织起来，这些映射在许多分层的脑结构(如视网膜和大脑皮层)是按地域组织起来的，这些地域圈和层次是信息处理系统设计中利用几何学的更一般性原理的特例。空间邻近性可能是生物系统把快速解决计算难题所需信息组织在一起的一种有效方法。例如，计算一种刺激在空间邻近位置相似特征之间的差别经常是重要的。通过保持相邻的关系，将最大限度地缩短把信号汇总起来所需的连接总长度，映射图也使得通过神经元阵列的信息流更易于在时间上同步化。也许空间映射处理最成功的真实模型是鲎侧眼侧抑制的 Hartline-Ratliff 模型(Ratliff, 1974)。

简化脑模型

简化假设的脑模型在计算神经科学中的作用与真实模型大相径庭。物理教科书中的示例和容许精确解的其他简化问题通常是非现实的，但它们常常例示了重要的原理。在神经科学中，研究简化模型能够为研究神经系统复杂组构提供概念性的框架。简化模型还可以帮助我们将关键问题孤立出来，并认识这些系统的局限性。

现行正在研究的，总称为连接主义模型、并行分布处理模型和"神经网络"属这种第二类模型，以下我们将称之为简化脑模型。这些模型从各神经元和连接模式的复杂性中抽象出来以换取分析的易处理性(Hopfield 和 Tank, 1986)。这些模型正被作为新型计算机的原型或作为心理现象的模型来研究。尽管如此，许多结果也适用于脑。

其中研究最多的结构是分层前馈网络类。在这个结构中，信息被编码为模型神经元输入层的活动模式，然后经过依次接受前一层会聚性突触输入的各相继层的变换。有三个发现对脑模型是有意义的：(1)甚至仅有少量中间层的系统都具有巨大的能力来表征复杂的非线性函数；(2)一个网络在特殊问题域(例如视觉和语言处理)的性能关键性地依赖于神经元是如何表征输入信息(例如预处理的类型)和连接模式的对称性；(3)对于难题，中间处理单元或"隐含"层一般使用半分布的表征类型来编码许多不同组合的输入变量(Sejnowski 和 Rosenberg, 1987)。把这些模型的能力和从神经生理学和神经解剖学来的进一步限制结合起来，就可能解释从单位记录观察到的某些性质，正如在下一节中解释的那样。

这些简化脑模型还是通往计算科学和研究信息处理其他学科的桥梁。在简化模型中对诸如网络趋于稳定解的收敛性、网络得出解所需的时间量以及网络贮存信息的容量等问题的研究，目前在真实模型中是不可行的。这些性质随网络规模而变的度量对于模型的实际可行性以及作为脑模型的信服性都是至关重要的。

脑建模的技术

计算脑模型几乎总是在数字计算机上仿真。计算机发展得越来越快，但对脑内的许多并行操作必须一次一个地仿真执行，因而比脑要慢许多个数量级。正在开发具有数千个处理器的并行计算机，但这仍不够。Carver Mead 正率先倡导对生物回路仿真的新方案，构建由直接模仿脑内回路的元件组成的硬件装置。电子线路的通讯代价和连线密度方面面临的严重物理限制类似于生物回路面临的限制。快速硬件能提供评价模型的实时性能所必需的速度。他所称的"合成神经生物学"的这一方案允许快速确定一个理论的优点与局限性。

Mead 应用模拟阈下 cMOS VLSI(超大规模集成电路)技术，已制造出了实现视觉信息处理简化模型的几种高效芯片。一种"视网膜"芯片能计算投射到 48×48 光电三极管六角形阵列上任意图象的时间和空间导数，光电三极管在光强的 5 个数量级范围内近似于对数转换，它们之间通过横向电阻网络耦合，并向执行时间导数的模型"无长突细胞"注入电流。可设计类似的线路来计算实时光学流。

这些 VLSI 芯片和光学信息处理新工艺可能导致一种新型计算技术的产生，这种技术有时称之为人工神经网络或神经计算。执行大规模并行计算的这一技术可能对计算神经科学的下一代研究产生重要影响。例如，一种包括电导机制、突触装置和树突几何结构的神经元模拟型 VLSI 模型可以大量生产。这些芯片可被用作常规数字计算机的协处理机来大大增加现实仿真的速度。如果现在开发这一技术，则到了 21 世纪就可能实时仿真我们的视觉系统。

结论

一个科学领域主要由其问题空间和大量的成功理论所定义。计算神经科学在具备那样的理论之前，其领域主要由它要解决的问题和期望能产生成功理论的一般方法学以及特殊技术所确定。主要从功能角度出发的脑功能模型仅能对脑内可能正在发

生什么提供最一般的指导;相反,从信号测量和解剖学提出的模型很容易疏漏与信息处理有关的信号的某些方面。真实和简化模型两者都正在被用于探索如表2所示的许多不同结构层次上脑信息处理的机制。

表2 脑信息处理的其他模型

视觉模型:

Hildreth EC, Hollerbach JM. In: *Handbook of Physiology*, Vol 3, Pt2, *The Nervous System*. *Plum F*, ed. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1987

Ullman S. *Ann Rev Neurosci* 9: 1-26, 1986

Crick F. *Proc Nat Acad Sci* (USA) 81: 4586-4590, 1984

Lehky SR, Sejnowski TJ. *Nature* 1988 333: 452-454

记忆模型:

Brown TH, Ganong AH, Kariss EW, Keenan Ch, Kelso SR, In: *Neural Models of Plasticity*. Byrne JH, Berry WO, eds. New York: Academic Press, 1988

Kohonen T. *Self Organization and Associative Memory*, New York: Academic Press, 1988

Donegan NH, Gluck MA, Thompson RF. In: *Models of Learning in Simple Neural Systems*. Hawkins RD, Bower GH, eds. *Psychology of Learning and Motivation*. Vol. 22. New York: Academic Press, 1988

嗅觉模型:

Freeman WJ. *Mass Action in the Nervous System*. New York: Academic Press, 1975

Lynch G. In: *Perspectives in Memory Research*, Gazzaniga MS, ed. Cambridge, Mass: MIT Press, 1988

Bower JM, Wilson M, Nelson M. In: *Methods in Neuronal Modeling*. Koch C, Segev I, eds. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1989

感觉运动整合模型:

Robinson DA. *Ann Rev Neurosci* 4: 463-503, 1981

Arbib M. In: *Computational Neuroscience*. Schwartz E, ed. Cambridge Mass.: MIT Press, 1989

Pellionisz P. Llinas R. *Neuroscience* 16: 245-273, 1985

Grossberg S, Kuperstein M. *Neural Dynamics of Sensory Motor Control*. Amsterdam: North Holland, 1986

发育模型:

Bear M. Cooper LN. Ebner FF. *Science*. 237: 42-48, 1987

Linsker R. *Proc Nat Acad Sci* (USA) 83: 8779-8783, 1986

Von Der Malsburg C, Willshaw D. *TINS* 4: 80-83, 1981

Finkel LH Edelman GM. In: *Synaptic Function*. Edelman GM. Gall WE, Cowan WM. eds. New York: Wiley, 1987

已将真实模型和简化模型区别开来以揭示其各自的优缺点。不应该不加鉴别地使用任一种模型。真实模型需要大规模的经验数据库,极易发生构建了一个复杂模型仅适用于有限的数据子集的情况。简化模型是本质性的,但也是危险的诱惑力,一个模型本身会成为终点,失去与自然界的联系。理想的情况应是这两类模型互补。例如,为研究简化模型而发展起来的同样的数学工具和技术可很好地被用于分析真实模型,甚至脑本身。更精确地讲,这两类模型实际上是一个连续系统的两端,任何给定的模型可以兼具两者的特征。这样,我们期望未来的脑模型将是介于其间的,它们把真实和简化模型两者的优点结合起来。

在认识脑的这一阶段,专注于那些能提出有希望的新实验线索的各层次组构模型可能是富有成果的。基于这一考虑,一个模型应被认为是一个假设性的框架,用来组织对神经系统可能的思考方式。模型由于不完善也许不能产生全范围的预测,某些假设可能是非现实的简化,而且某些细节甚至可被证明为错误的。尽管如此,如果计算模型是坚实地基于现有的实验数据,它就能随着实验过程而发展,并有助于引导进一步的研究方向。

参考文献

Hopfield JJ. Tank DW (1986): Computing with neural circuits: A model. *Science* 233: 625-633

McNaughton BL, Morris RG (1987): Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends Neurosc* 10: 408-415

Mead C (1989): *Analog VLSI and Neural Systems*. Reading, Mass.: Addison-Wesley

Ratliff F (1974) *Studies on Excitation and Inhibition in the Retina*. New York: Rockefeller Univ. Press

Sejnowski TJ. Rosenberg CR (1987): Parallel networks that learn to pronounce English text. *Complex Systems* 1: 145-168

Sejnowski TJ, Koch C, Churchland PS (1988): Computational neuroscience. *Science* 241: 1299-1306

Terrence J. Sejnowski, Christof Koch, Patricia S. Churchland

沈公羽 译 杨雄里 校

认知,无意识过程

“无意识认知”是指在感知意识以外起作用的精神结构和过程,然而它影响人现时的经验、思想和行为。19世纪这一概念的范例是:Helmholtz(1856)的有意识感知基于无意识推理的观点;Jastrow和Pierce(1884)对阈下刺激在脑内贮记的演示;Janet和James(1890)基于对转变性和分离性紊乱所作的观察而提出的共意识和下意识的概念;当然还有弗洛伊德(1895)的论断,即有意识的精神生活由包围着原始性欲和进攻冲动的无意识冲突所决定。

对有意识和无意识精神生活的兴趣在行为主义高潮期间显著低落,又随着心理学的“认知革命”而复苏。通过用注意和初级(短期)记忆来隐涵鉴定意识所指出的人脑信息处理的最早的层次模型给无意识精神过程只留下了相当局限的空间。按照“废纸篓”观点,无意识由未加注意的感知和不能复述的记忆所组成,以后随着衰减和转移而消失。按照一种更实质性的观点,认知性无意识的鉴定是采用涉及到特征检测和模式识别的前注意感知过程和储存于次级(长期)记忆中的潜伏记忆痕迹。无论哪一种观点其涵义都是:无意识精神结构与“较高级”的精神过程没有接触,所以不能直接影响有意识的经验、思想和行动。

无意识处理

晚近,常见把“自动”和“受控”精神过程加以区别。自动过程似乎是无意识的,其执行发生在意识之外,且就该人而言无需任何意图;另外,它们似乎不耗费或很少耗费注意力。这样,与受控过程相比,几个自动过程可同时进行。某些自动过程好像是先天的,但大多数则通过经验和学习而获得。最初归类为受控过程的认知和运动技巧通过广泛的练习可变为自动的。这一程序化的过程有时被认作“知识编纂”,这是一个意指知识表征格式已被改变的计算机上的隐喻。对自动性所进行的实验表明,高度复杂的认知活动能在意识之外进行。自动过程形成该人全部的过程性知识集,从在任何情况下都不能通过内省来提取的严格意义上讲它是无意识的,而仅能通过推理而得知。

自动和受控精神过程之间的任何区别提示,事实上至少有几类精神过程受主动意识和随意控制影响。近来,这一提法受到称为并行分布处理(PDP)的“模块化”或“连接主义”模型的攻击。在此类模型中,通过大量分离的处理单元之间实现的相互兴奋和抑制的稳定模式来表征信息。在大多数情况下,仅在该系统达到一个稳态后,主动意识可达到信息表征。这样,与把无意识过程限制在初级感觉感知操作的多层次模型相比或与也允许受控处理的自动模型相比,PDP模型倾向于认为几乎全部的信息处理,包括涉及感知、记忆、思想和语言的“较高级”精神性功能都是无意识的。

前意识处理

自动性和并行分布处理的概念似乎意味着,感知和记忆不必表征于感知性意识以影响现时的经验、思想和行动。虽然“阈下”处理的早期演示激起了相当大的争议,但现在已令人信服地证实,在未被意识觉察和注意的现行刺激环境中的事件也可作有意义的处理。例如在语词决策作业中,受试者必须决定目标是否为有意义的词。这样的判断受目标先前的呈现(重复提引)或密切相关词的呈现(语义提引)而易化。甚至当提引刺激后紧随一个阻止其被意识觉察的屏蔽性刺激时仍会发生提引作用,这表明对意识不能及的刺激也能作有意义的分析。类似地,已证明阈下刺激影响情感和语义判断。然而,能归至阈下刺激处理的数量和种类是有限的。例如,它们可能仅受无意识和自动过程的处理的影响。

同样,有意识的回忆和辨识不能达到的过去事件能影响随后对许多感知、认知和运动作业的实施。近来对健忘症病人和正常受试者关于记忆功能的研究促使人们对显式记忆和隐式记忆加以区别。前者涉及对先前事件有意识的重新回忆;后者则存在归因于这一事件的作业实施的改变,即使该事件不能被有意识地回忆起。例如,正常受试者在重复学习中表现出显著的存储,健忘症病人显示出提引效应,即使他们无法有意识地回忆或辨识关键的信息。这些情况下,回忆和辨识是显式记忆的度量,涉及对先前事件的有意识回忆;而重学习和提引是隐式记忆的度量,这明显不依赖于有意识的回忆。

隐式记忆在概念上与阈下感知相关,在感知的情况下,“隐式”不妨用“阈下”替代。然而,隐式感知效应是由不够格的刺激输入所产生的(例如,低强度,短持续时间,错乱的上下文),隐式记忆效应则发生于够格的输入,虽然最终的记忆痕迹可以是低质的编码或在以后的保持期中降格。两种类型的现象可被视为是前意识处理的例子,这意味着信息虽然原理上可提取,但缺乏足够的强度来实际上提取。

意识和改变的脑功能

意识以外的感知和记忆效应清楚地显示在由脑损害、损伤和疾病引起的心理缺陷病例中。一个突出的例子见于两侧脑损伤,如由脑内侧颞叶(包括海马)或间脑(包括乳头体)损伤引起的健忘综合征(有时称为 Korsakoff 综合征)病例中。虽然曾一度认为健忘症病人不能对新经验的记忆痕迹进行编码,而现在看来这些病人能获得新的认知和运动技巧,(也许)还有新的实在信息,虽然与正常对照组相比,他们学习过程性知识和语义知识的速率受到损害。有趣的是,这些技巧是在缺乏任何"知晓感"或获取技巧之经验的意识的情况下执行的。健忘症病人也可能以其他方式表现出过去的隐式记忆在无意识情况下作用于过去的经验。

影响视觉功能的脑功能紊乱还提供了无意识信息处理的其他例证。例如,纹状皮层持久损毁的病人否认他们能看见,但却能确定盲点区物体的位置,即一种称为盲视的现象。类似地,大脑皮层颞叶和枕叶中间部分两侧损毁导致不能辨识熟悉的面孔,即一种称为不识症的现象。尽管如此,不识症病人可能对旧的和新的面孔显出有区别的心理生理响应,再次例证了在无意识情况下的隐式记忆。盲视现象和不识症中观察到的残留视觉功能是无意识精神性处理的例子,因为在前一情况病人并未主观意识到他正作出响应的环境刺激,而在后一情况病人并无对熟识脸的主观经验。

在无永久脑损伤但脑功能状态暂时改变的情况下还观察到其他无意识处理的例子。例如,实验证据显示,甚至低强度刺激也能激起仍在熟睡的受试者自动皮层性的和行为的响应。这些精神活动(还有梦、梦游和梦呓)的事实提供了睡眠期间无意识信息处理的初步证据,醒后很典型地不能回忆起那样的事件更支持了这些证据。类似地,逐步积累的实验事实表明,环境事件可以在某些全身麻醉的情况下被处理,而且手术后这些事件的记忆能表现出来(至少是隐涵地)。偶尔有人宣称昏迷期间的信息处理也是可能的,但尚无实验证据证实。

共意识和下意识处理

意识可被分割,使得甚至复杂的精神活动流能在明显的意识之外进行。也许最熟悉的是与大脑联合切除术相伴的意识分割,这种手术切断胼胝体对某些癫痫作根本性处理,以有效地阻止大脑两半球相互联络。呈现到左半视野或左手的物体可能引发出左手适当的行为反应,然而,病人却典型地不能描述刺激或响应。同样,呈现到左半球的信息能支持适当的口头响应,即使病人不能对左手触觉作出适当响应。这些结果并不意味着意识存在于左半球而不在右半球,而是意味着每一半球不能清醒意识到另一半球的活动。

无脑损伤时,在功能性心理病理的转变性和分离性综合征中也可观察到意识的分割。前一种情况(有时称转变性歇斯底里),病人可自诉眼盲、耳聋、麻醉和麻痹;后一种情况(以心理性健忘、神游或多重人格为典型),病人表现出对个人经验记忆的某些缺失。在无论哪种情况,一般都发现相关的中枢神经系统功能是完整的。更重要的是,经常发现关键性的感知和记忆常会影响现时的经验、思想和行动,即使病人并不意识到。

在实验室里可在催眠时获得隐式感知和记忆的类似证据。在催眠止痛过程中,病人未能感受到与正常痛觉相伴的不适,但心理生理记录和别的证据表明,刺激确已录记在感觉感知系统中。同样,在违拗幻觉现象中,受试者不能意识到某个物体(或其特征)的存在,但该物体在其刺激域内实际上是可感知的;而在催眠后健忘症中,受试者记不得催眠期间发生的事件和经历。尽管如此,仔细地测评(通常使用隐式感知记忆的度量)揭示,有关信息得到处理并留在记忆中。最后,在催眠后的提示中,受试者在经典情况下执行相对复杂的行为活动,以对预安排的线索作出响应,并不清醒意识到先前催眠提示中的响应或其起源。虽然催眠后的行为给观察者以自动的印象,但它耗费注意力,并无机会通过练习来习惯化。虽然引起催眠现象的人之间交互关系使得对催眠现象的解释复杂化了,但它们与转变性和分离性综合征一起揭示了无意识精神过程这一领域比自动和前意识处理所提供的更为广阔。

结论

在明显意识之外完成的各种各样的精神功能提示,可将由认知无意识组成的无意识精神结构和过程暂时分为三类:严格无意识的过程性知识,或是天生的或是通过大量练习自动化的;前意识陈述性知识的处理,以隐式感知和记忆现象为例;下意识处理,它运用通常是用于内省的结构和过程,但清醒意识不能达到。

对自动性、隐式感知和记忆、脑器质综合征和别的改变了的神经功能状态、转变性和分离性紊乱,以及催眠的实验结果导致以下结论:意识不是由任何特殊的感知-认知功能(如对刺激的分辨反应、感知、记忆或思想)来鉴别的。意识倒是一种经验性能力,它可以,但不必伴有甚至是复杂的信息处理活动。意识既非以集中的注意力来鉴别,亦非以是否处于

某个认知表现领域来鉴别。意识倒似乎需要把两方面联系起来,一方面是为一事件所激活的精神表征,另一方面则是作为该事件的行为者或经历者本身的被激活的精神表征。

参考文献

Bowers KS, Meichenbaum D(1984): *The Unconscious Reconsidered*. New York: Wiley-Interscience

Ellenberger HF(1970): *The Discovery of the Unconscious: The History and Evolution of Dynamic Psychiatry*. New York: Basic Books

Hilgard ER(1977): *Divided Consciousness: Multiple Controls in Human Thought and Action*. New York: Wiley-Interscience

Holender, D(1986): Semantic activation without conscious identification in dichotic listening, parafoveal vision, and visual masking: A survey and appraisal. *Behavioral and Brain Sciences* 9:1 - 66

Kihlstrom JF(1987): The cognitive unconscious. *Science* 237:1445 - 1452

Schacter DL(1987): Implicit memory: History and current status. *J Exper Psychol: Learning, Memory, Cognition*. 13:501 - 518

Schacter DL, Kihlstrom JF(1989): Functional amnesia. In: *Handbook of Neuropsychology*, Boller F, Graffman J (eds.) Amsterdam: Elsevier

John F. Kihlstrom

沈公羽 译 杨雄里 校

心钠素和脑

心钠素(ANF,心房肽)是指近年从心房肌细胞分离和鉴定出的一组多肽。液体过度负荷能促使ANF释放入循环,引起快速利尿和利钠。这一过程的发生是通过肾小球滤过增加,也可能通过肾小管功能改变。ANF能抑制肾上腺皮质释放醛固酮,并抑制肾脏分泌肾素。它还可引起平滑肌舒张;在血管系统中,ANF能抑制激素兴奋的血管收缩,并通过内皮-非依赖性机制引起血管扩张。正如下文所述,近来的证据有力地提示,ANF在脑内起着重要作用。这种作用的本质是复杂的,因为它涉及两个方面的相互作用:(1)循环的ANF与含有高密度ANF受体的脑屏障组织和室周器官之间的相互作用;(2)存在内源性ANF神经元系统,它调节中枢神经系统(CNS)的行为反应,改变垂体激素的释放,并影响参与心血管功能和外周体液平衡的脑中枢。

分子形式

在人类,ANF的主要循环形式是28个氨基酸的肽[hANF-(99~126)][丝-亮-精-精-心房肽Ⅲ],它是由155个氨基酸的前肽原衍生来的,包括一个24个氨基酸的信号肽(在人心房中,还产生一个56个氨基酸的二聚体,β-ANF)。大鼠ANF-(99~126)的不同是在110位的一个氨基酸被取代。人和大鼠ANF都含有一个基本的17个氨基酸环链。去除氨基端99和100位的氨基酸(保留101位精氨酸~126位酪氨酸)对生物活性只有很小影响。然而,逐步去除126位酪氨酸、125位精氨酸和124位苯丙氨酸,会使生物活性逐步丧失,表明该肽的C-端在激素-受体相互作用中是很重要的。

在大鼠下丘脑、脑干和大脑皮层中也有与心房相同的*ANF*基因转录,说明ANF是在局部合成的。由大鼠脑分离出的ANF比外周的小,主要由25个和24个氨基酸所构成的肽[rANF-(102~126)和rANF-(103~126)]。因此,脑内ANF主要分子形式与外周的不同,表明脑内蛋白质前体的加工过程有组织特异性。

ANF的解剖学分布

放射免疫测定(RIA)和免疫细胞化学已确定ANF在脑内的部位。这些研究表明ANF样肽在整个脑内广泛分布。经RIA测定,在大鼠下丘脑、室周器官、嗅觉系统以及脚间核有高浓度的ANF,在大脑皮层、垂体前叶和脊髓中ANF的含量较少。

免疫细胞化学分析表明,含ANF的胞体和纤维密集于参与调节心血管系统和水盐平衡的大鼠脑区。这些区域包括包绕视前区和下丘脑前部室周部的第三脑室前腹侧区(AV3V)、室旁核(PVN)、臂旁核、孤束核(NTS)和疑核。AV3V区中含ANF的神经元投射到终板血管器(OVLT)和穹窿下器官(SFO)。通常将这些区称为室周器官,含有高度通透的窗孔样毛细血管,允许血液所带的分子透出血管到达CNS的神经元。标记ANF的结合试验也表明,高密度ANF受体也位于这些区。AV3V区含ANF的神经元也投射到室旁核和视上核,这里存在着含血管升压素的细胞体。在室旁核也还发现产生ANF的细胞。这些神经元发出轴突投射到正中隆起,提示ANF在调制垂体前叶激素分泌中起作用。限制饮水能选择性地使OVLT和AV3V中ANF含量减少,表明ANF起着调控体内体液稳态的作用。

在大鼠边缘系统的许多脑区也存在含 ANF 的神经元。ANF 细胞体位于嗅球内侧部。ANF 受体放射自显影结果表明,这些细胞投射到整个外侧嗅束。终纹床核和中央杏仁核也含 ANF 细胞体。这些结构经终纹相连,并以 ANF 作为神经递质。在下丘脑尾侧和中脑导水管周围灰质(包括中缝核和其他区)也密集有 ANF 胞体。这些细胞群发出轴突沿脑室壁向嘴侧、也向尾侧投射。但纤维的终止部位目前尚不清楚。脚间核背侧和外侧缰核也含丰富的 ANF 胞体。这些部位通过后屈束相连。而后屈束含大量的 ANF 受体,并且是少数已明确含有 ANF 的纤维束之一。此外,脚间核也接受大量含 ANF 纤维的传入,这些纤维起源于脑桥脚被盖核的细胞。由缰核发出纤维支配的松果体含有高密度 ANF 受体结合位点。有报道在自发性高血压大鼠,某些脑区的 ANF 受体结合位点减少。也应注意 ANF 受体结合位点的分布好像有明显的种族差异。例如,猴的 ANF 受体主要在小脑。在外周神经系统中,经 RIA 测定发现在大鼠交感和副交感神经节中有 ANF。

最后,ANF 受体高度集中在脉络丛和软脑膜。在脉络膜中,这些受体存在于分泌上皮,而不在血管区。体循环注入放射性标记的 ANF 后,只有脉络丛、软脑膜和室周器官(特别在 SFO 和极后区)是被 ANF 标记的脑区,但在血脑屏障内侧未能检出活性,提示这些脑区可能是外周产生的 ANF 对 CNS 功能产生影响的部位。

生化和细胞水平的受体作用

利用标记 ANF-(99～126),在豚鼠脑内已鉴定出有高度特异性和亲和力($K_d = 20 \sim 80$pmol/L)的单一类型的受体。近来利用新的 ANF 同类物研究外周组织,发现有两类主要的 ANF 受体,通常称为 B(生物活性)型和 C(清除)型。它们与 ANF-(99～126)结合都有高亲和力,但是只有前者有生物活性,并能刺激环鸟苷酸(cGMP)的产生(见下文)。由于大多数外周组织中,C 型受体在数量上远远超过 B 型受体,所以使用传统的 ANF 配体的放射自显影受体定位研究不能得到确切的 B 型受体(即生物活性位点)的定位。尽管迄今尚不清楚脑内是否含有 C 型受体,但在解释放射自显影受体定位研究的结果时,应记住上述情况,以免误解。

有相当多证据表明,在细胞水平 ANF 可增加细胞内的 cGMP。这种增加是直接的 Ca^{2+}-非依赖性激活特异鸟苷酸环化酶的结果。说明这是 ANF 受体与膜结合的鸟苷酸环化酶之间的直接相互作用。实际上,近来从大鼠肾上腺皮质所得的资料表明,鸟苷酸环化酶和 ANF 受体结合位点可一起提纯于同一蛋白质中。在大鼠脑内,ANF 可使延髓、丘脑、垂体、下丘脑、脑桥、中脑和嗅球等脑片中 cGMP 水平增加。在脉络丛、大脑毛细血管和小脑的膜制备中已经证明有活性很高的 ANF 激活的鸟苷酸环化酶。除了它能激活 cGMP 外,有报道 ANF 能抑制有些组织(包括垂体)但不是所有组织的基础的和激素激活的腺苷酸环化酶。也有报道 ANF 能抑制大鼠脑内 Cl^--激活的 Mg^{2+}-ATP 酶和大鼠颈上神经节中氨甲酰胆碱激活的儿茶酚胺合成。

下丘脑脑片释放 ANF 是钙依赖性的,而且 ANF 能改变大鼠下丘脑神经元的活动。特别是加压注射 ANF-(103～126)可抑制室旁核、外侧隔核、外侧嗅旁区、前连合的床核和内侧视前区等脑区 30%左右有自发活动的神经元。这些资料表明,ANF 起着一种神经递质样的作用。

ANF 的生理作用

在外周,血管升压素和醛固酮可促使体液和电解质潴留和血压升高,而 ANF 的作用是对抗这些作用,增加体液和电解质排泄,从而使血压降低。事实上,注射血管升压素能增加 ANF 的血浆浓度。ANF 的这些外周作用大部分是通过对外周终末器官的直接作用而实现的。

然而,在室周器官处循环的 ANF 也可与脑接触。在这些部位,有高密度的 ANF 受体,而且还有一条神经通路把 AV3V 的 ANF 神经元和 PVN 连结起来。因此,循环的 ANF 与内源性 ANF 神经元都能在 CNS 中起调节体液和电解质平衡的作用。静脉注射和脑内注射 ANF 都能抑制血管升压素分泌。这种作用可能是通过降低 PVN 神经元的活动而实现的。脑室注射 ANF 可有效地颉颃血管紧张素 II 引起的饮水行为、高血压和脱水引起的 ACTH 分泌。除了这些作用外,脑室注射 ANF 可使尿量增加,并可抑制钠耗竭大鼠摄入钠的作用。高浓度的 ANF 也可调制垂体 α-促黑激素的释放,从而提出了 ANF 能直接影响垂体激素释放的可能性。在脉络丛,ANF 能降低脑脊液生成。这一点与 ANF 能在体内许多部位调节体液稳态的观点相一致。在下丘脑,ANF 的生理功能是调节水盐摄取和调节血容量。ANF 在边缘系统和 CNS 其他部位的作用,目前尚未清楚,有待进一步研究。

参考文献

Genest J, Cantin M(1987): Atrial natriuretic factor. *Circulation* (Suppl)75:I118 - I124

Nakao K, Morii N, Itoh H, Yamada T, Shiono S, Sugawara A, Saito Y, Mukoyama M, Arai H, Sakamoto M, Imura H(1987): Atrial natriuretic polypeptide in brain - implication of central cardiovascular control. *Klin Wochenschr* (Suppl Ⅷ)65:103 - 108

Quirion R (1988): Atrial natriuretic factors and the brain: an update. *TINS* 11:58 - 62

Samson WK (1987): Atrial natriuretic factor and the central nervous system. *Endocrin Metab Clin N Amer* 16:145 - 161

James A. Nathanson, James I. Koenig, Steven Alexander

黄伟秋　译　端木肇夏　校

打盹

打盹(napping)是指人或某种动物比典型睡眠要短的一段睡眠。打盹在一天中可能发生多次,就像很多动物及人类婴儿睡眠—觉醒反复进行那样。打盹也可能发生在一天里的特定时间,比如在一些赤道国家人们有午睡的习惯。对成人而言,打盹特指那些有意无意的睡眠:其持续时间少于一个人夜晚平均睡眠时间的一半。因此,打盹并不是指为了保持头脑充分清醒而需的充分睡眠,因为人类为防止第二天精神不振,至少需用一般夜间睡眠时间的50%进行睡眠。

打盹能使人清醒,且不与其长短成正比。在一些伟大的人物(比如拿破仑、爱迪生、邱吉尔)的轶事中,据说他们完全靠打盹来得到休息。虽然没有人证明过一个人可以完全靠打盹就足已得到休息,但研究表明持续工作时,打过盹的人比没有打过盹的人要干得好。有趣的是,在长时间工作以前先打一会儿盹(即 prophylactic napping),要比长时间撑着直到渴睡时再打盹的效果要好,尽管打盹时睡得并不深。因此,打盹现在被看成是在需要长时间连续工作的情况下(比如军事指挥,或处理各种危机及大灾难时)的一种有效的补充精力的方法。

打盹是婴儿的多周期睡眠方式的特征。但在儿童期早期,打盹的孩子其数量及白天打盹的次数都会迅速下降。到9岁时,只有不到10%的儿童白天打盹。在青少年及年轻成人,当睡眠变得有控制、有计划的时候,往往导致睡眠时间的减少,他们进行午睡(12:00～16:00期间)的倾向便会上升。一半以上的大学生由于夜间睡眠减少,每周至少打盹一次。这种现象称为补充性或替代性打盹。也有一些健康成人几乎每天午间都打盹,而又不是因为缺乏睡眠,这种现象叫做喜好性打盹,因为它反映了一种对两相睡眠—觉醒周期的偏好。这种午睡倾向在许多人的整个成年期都有存在。但在西方社会,很多职业不允许午睡,午睡倾向明显下降了。其实,从事不固定或无规律作息安排职业的健康成人,如多班倒的工人、机组人员、卡车司机,也有较普遍的打盹倾向,从而表明午间打盹倾向在健康成人中的普遍存在。但与夜间睡眠倾向不同的是,午间打盹容易克服。进入60岁以后,打盹成了睡眠周期中的普遍特性,这是由于夜间睡眠不深及受日间活动约束的减少(比如在退休的情形下)。

虽然睡眠缺乏及有意识地控制睡眠安排是打盹的主要原因,打盹却历来被归因为饭后的困倦,有些食物可能会影响大脑的清醒程度。有很多理由说明为什么打盹不是简单地由于进食而引起的,至少午间打盹的倾向不取决于进食的时间、进食量及食物类型。

越来越多的证据表明,打盹的时间而不是打盹倾向本身受生物钟控制。不管是什么原因引起打盹,正常人在一天的某一特定时期想要打盹,这一特定时期大致是在一天中体温降至最低点后12个小时左右。难以理解的是,活动、体温及主观睡眠指标常常不在午间打盹发生时下降,然而,其他睡眠指标却在打盹时间带内发生变化。这些指标包括年轻成人所报告的白天他们头脑最清醒的时间以及在多睡眠潜伏期测试(multiple sleep latency test, MSLT)中健康人用来入睡的时间。一天当中每20min测试一次5min期间第二期睡眠(stage 2 sleep)的量,发现在午间打盹时第二期睡眠达到峰值,在此期间重新出现15h睡眠段中出现的慢波睡眠。研究也表明,健康成人即使在床上躺着超过24h,即使他们被告诫"不要睡着",午间打盹时间带内睡着的情况依然普遍。最后,睡眠剥夺的受试者下午有打盹情况发生;这期间他们对是否想睡的主观估计相对于平时社会活动后对是否想睡的主观估计要显著地增加。

是什么因素决定午间打盹?为什么打盹最易发生在人体生物钟(反映在体温上)周期的最高阶段附近,或者说在醒后6至10h左右?这仅仅是为了躲避午间的高温而产生的进化适应吗?正如某著名的睡眠研究者所估计的那样,这是否就是午睡的生物学基础呢?

虽然夜间睡眠容易用反映内源性循环节律的模型来解释，但白天打盹却不曾用反映睡眠倾向的数学模型来说明，部分原因是人类自由运转的睡眠—觉醒周期的时间生物学研究往往是被禁止的。这种禁止有可能产生了一种有关睡眠内源性模式的过于简单的描述。在最近的研究中，受试者被短暂隔离，并允许打盹，结果表明，当把打盹作为睡眠--觉醒周期的一部分时，在体温生物钟周期内没有发现完全的、内在的睡眠去同步化。这说明，多周期睡眠在某些方面总是在时相上与体温周期相对应：它或者发生在体温最低时，如夜间睡眠，或者是在体温的两个连续的最低点之间，如午间打盹。更长时程的睡眠发生在体温最低点之前，而较短时程的睡眠（如打盹）趋向于发生在体温最高点附近。这一发现与在火车上受试者的夜间睡眠及打盹的发生时间相一致。因此，在人体生物钟的周期里似乎有两个相位睡眠最易发生，打盹就发生在其中的一个相位。

打盹发生在人体生物钟的特定相位，使人们推测午间打盹的时间带区是人类睡眠倾向十二小时节律的第二时相。是否如此还需进一步研究。但有一点很明显，在没有午睡习惯的民族，其打盹时间带区与有午睡习惯的民族的打盹时间带区相一致。另一方面，并非所有人都打盹，甚至在有午睡习惯的民族，打盹也并非是午间时间的主要内容。因为白天打盹不及夜间睡眠普遍，白天打盹的内源性倾向要比夜间睡眠的内源性倾向弱，或者说，因为白天人们有大量的社会活动，环境的刺激有可能消除午间打盹的倾向，多数人失去了打盹的机会或愿望。

打盹不仅是健康人睡眠—觉醒系统中的一个组成，而且对治疗睡眠失常有关键性作用。严重睡眠失常的人（例如 narcolepsy 和 sleep apnea）需要过量的白天睡眠，因此他们常常会打打盹。通过让病人白天多次简短地打盹并进行多睡眠图（polysomnographic）监视，MSLT 方法被用来诊断白天睡眠是否过量。如果一个人可以在白天的打盹期的 5min 内多次地入睡，即可诊断为病理性睡眠。

因此，在很多方面，对打盹的研究使我们对睡眠的了解及其对我们觉醒状态时生活的影响提出了挑战。无论是作为多周期睡眠方式的一个成分，或是作为对失眠的一种固有反应，或是作为对过量白天睡眠的一个诊断指标，或是作为连续工作时保持精力的一种方法，或是作为了解睡眠—觉醒周期的时间生物动力学的一个关键，对打盹的研究实际上触及到睡眠科学及医学的每一领域。

参考文献

Mayes A, ed. (1983): *Sleep Mechanisms and Functions in Humans and Animals: An Evolutionary Perspective*. England: Van Nostrand Reinhold(UK)

Dinges DF (1988): The influence of the human circadian timekeeping system on sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Disorders Medicine*, Kryger M. Dement W, Roth T, eds. Philadelphia: W. B. Saunders

Dinges DF, Broughton R, eds. (1989): *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical Aspects of Napping*. New York: Raven Press (in press)

David F. Dinges

何 淼 译 李葆明 校

艾滋病和脑：人类免疫缺陷性病毒感染的神经系统并发症

对获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的描述最早见于 1981 年，这是由于识别出一组由卡氏肺孢子菌所致的过去不常见的肺炎类型。这种新型综合征包括机会性感染、T 辅助（T_4）淋巴细胞缺失及过去罕见的一种皮肤癌——卡波济肉瘤（皮肤多发性出血性肉瘤），最初见于以往健康的年轻同性恋男人中，但短短数月中，在静脉药物使用者、接受输血者、血友病患者和海地人中出现流行。尽管 Gottlieb 在 1981 年推测其病因是一种“潜在的、可传播的免疫缺陷”，但在最初三年中，致病因素一直不明确。最初的病因推测包括反复暴露的异体蛋白质（包括性接触时的精子）、药物如亚硝酸异戊酯（“Poppers”）及疱疹类病毒。1980 年，Gallo 分离到一种致癌的人类逆转录病毒，即人类 T 细胞白血病-淋巴瘤 I 型病毒（HTLV-I），该病毒和日本南部的成人 T 细胞白血病及加勒比海的皮肤 T 细胞淋巴瘤-白血病的发生有关。HTLV-I 的嗜淋巴细胞性和其与 AIDS 因子在传播方式上的相似性，促使几组研究人员去寻找一个类似的逆转录病毒作为 AIDS 的病因。1983 年，Montagnier 和同事们报道在患持续性淋巴结病的同性恋病人中发现一种新的逆转录病毒，命名为“淋巴结病相关病毒”（LAV）。此后，Gallo 和同事们在 AIDS 病人血液中也分离到一种逆转录病毒，该病毒具有 T_4 细胞亲和性，命名为“人类嗜 T 细胞病毒”（HTLV-III）。几乎在同时，Jay Levy 在旧金山病人中也分离到一种逆转录病毒，命名为“AIDS 相关

病毒”(ARV)。这些命名不同的病毒实际上是同一病毒的不同株,国际命名委员会称之为“人类免疫缺陷性病毒Ⅰ型”(HIV-1)。在西非和欧洲分离到另一种相关但不同的逆转录病毒,称为HIV-2,它在人类似乎引起相似的免疫缺陷。

HIV-1和其他非致癌的逆转录病毒不同,因为它们产生细胞损害或溶解,而不是细胞转化。HIV-1属于一组称作“长效病毒”的逆转录病毒。长效病毒或“慢病毒”具有某些相似的致病性,包括逃避宿主防御和免疫清除机制以及引起持续感染。它们通常潜伏期较长,和自然界的某些慢性疾病相关,如绵羊脱髓鞘性脑白质炎病毒,HIV-1和该病毒具有共同的形态及基因组特征,其他尚包括羊关节炎脑炎病毒、马感染性贫血病毒、猫免疫缺陷病毒和牛脱髓鞘性脑白质炎病毒。HIV-1和HIV-2的人类感染和STLV-III(SIV-1)感染的猿类疾病(猕猴实验接种后出现类AIDS综合征)共同构成目前对AIDS的认识谱。所有长效病毒均引起不同程度的脑炎,HIV-1人类感染和其他长效病毒动物感染的可比性,增进了我们对AIDS某些神经系统并发症的理解。

HIV-1感染的神经系统表现

随着对HIV-1感染谱经验的增加,已经明确神经系统常常受累,有时出现在机会性感染和无症状性AIDS之前。加州大学旧金山分校的一组回顾性研究,发现39%的AIDS或AIDS相关复合征(ARC)病人有神经症状,估计所有AIDS病人中10%有神经系统主诉。纽约医院纪念Sloan Kettering研究组有比例相近的报道,其他研究人员也证实了HIV-1感染相关的神经系统疾病的频率和多样性,并说明它们是在机会性感染、卡波济肉瘤和症状明显的AIDS发生之前出现(表1)。

表1　HIV-1感染的神经系统并发症

原发性HIV-1	HIV-1脑病
	HIV-1脑膜炎
	空泡性脊髓病*
	周围神经病*
机会性感染	脑弓形虫病
	隐球菌性脑膜炎
	巨细胞病毒视网膜炎/脑炎
	进行性多灶性脑白质病
	其他真菌/细菌的中枢神经系统(CNS)感染
新生物	原发性CNS淋巴瘤
	转移性系统性淋巴瘤

* 还未确定这些疾患是否直接由HIV-1感染引起。

显然,HIV-1具有嗜神经特性,神经系统受侵犯出现在感染后的最初几个月,某些个体在血清转化时表现为急性脑膜炎。许多神经疾患看来和原发性中枢神经系统HIV-1感染的本身有关,而非继发的并发症。最常见的神经疾患是一种可能由HIV-1脑部直接感染所致的进行性痴呆,发生在50%～70%的AIDS个体。总体而言,对这些HIV相关性神经疾患所知甚少,HIV-1感染累及神经系统的全部范围仍不清楚,临床表现的特性和与病理改变的相关性了解得也不完整。

其他较普遍的神经系统并发症包括机会性感染,30%AIDS病人感染弓形虫或新隐球菌。机会性感染所致CNS损害的机制相对要清楚得多,实质上是和T_4淋巴细胞减少引起的免疫缺陷有关。机会性新生物,主要是CNS淋巴瘤,见于5%的病人,虽然有些在临床上无症状出现,只在尸检时才发现。

HIV-1相关性神经疾病谱

在无任何全身症状的HIV-1感染的相当早期即可出现某些神经疾病,譬如,在无其他症状的HIV感染个体出现炎症性脱髓鞘性神经疾病,包括吉兰-巴雷综合征和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病。这些疾病通常是可治的,并不一定预示病程会进展。其他疾病,如HIV相关性脊髓病,一般见于ARC或AIDS病人,常伴有进行性痴呆。这些特殊疾病发生的早晚、病程和病理变化的不同,都清楚地提示了产生这些疾病的致病机制有所不同。

HIV相关性脑膜炎　HIV-1感染可出现脑膜炎,但完整的临床特征、发生频率、时间和病程尚未完全明确。少数个体在初次暴露于病毒的数天或数星期内,出现一种类似于传染性单核细胞增多症的热病综合征,为HIV-1原发感染。在某些个体,同时出现急性“无菌性脑膜炎”,表现为头痛、假性脑膜炎和脑神经病,有时尚有一过性脑病,可能反映的是神经系统对感染的最初反应。急性症状性脑膜炎仅在很少个体出现,大约5%。但在30%其他健康HIV-1感染者中,出现一种更加缓慢、有时是静止的HIV相关性脑膜炎变异型。根据培养液中HIV-1的分离和抗HIV-1免疫球蛋白鞘内合成的发现,这些类型的脑膜炎主要是由HIV-1感染所致。

一般说来,HIV相关性脑膜炎的急性症状具有自限性,无需特殊治疗,可在几星期内缓解。发生症状性脑膜炎或发现无症状的脑脊液异常是否预示将累及神经系统尚不清楚。

HIV-1脑病　在最初描述AIDS的1～2年已经清楚,相当比例的病人有显著的认知和行为改变。

最初，精神迟钝、智力损害和记忆丧失被认为是抑郁或调节障碍所致。然而，以后逐渐清楚，HIV-1 感染个体容易产生进行性、致死性痴呆。AIDS 的定义也因此被修正为包括此种称为 HIV-1 脑病的进行性痴呆表现。

对症状明显的 AIDS 病人仔细普查，发现 70% 有认知障碍；但在未经选择的 AIDS 或其他全身症状的病人组中，进行性痴呆的患病率似乎要低——约为 20%。这种并发症在更早期感染的患病率不明确。虽然有时个体在无严重免疫抑制或全身症状的情况下出现 HIV-1 脑病，但其在健康 HIV-1 感染人群中的患病率似乎很低。这种疾病在包括儿童在内的所有 HIV-1 感染危险人群中出现。事实上，儿童的神经系统并发症远较机会性感染常见。儿科病例的临床特征包括小头、发育迟缓及随后出现的发育特征丧失，并在生命的最初几年内死亡。成人 HIV-1 脑病的临床表现通常较为固定，在数星期内出现，但偶有病人病程更具暴发性。典型的表现为认知、行为和运动障碍，这些已被作为皮层下痴呆的特征。初起症状常较轻微，会被误诊为抑郁。疾病早期，病人常主诉：记忆丧失、精神迟缓、感情淡漠，阅读和理解困难。随着步态障碍和手精细动作的损害，可能出现震颤。体检可见眼球和肢体快速运动障碍、弥散性反射亢进和释放体征（release sign）（反映大脑障碍）。神经精神异常，包括注意力、言词流畅性、精神运动速度和记忆损害。随着痴呆进展为完全性，出现更为广泛的缺损症状，常伴有脊髓病、抽搐和肌阵挛。从 HIV-1 脑病的首发症状到死亡的平均时期不到 6 个月，显著低于没有神经系统并发症的 AIDS 个体 15 个月的预期寿命。然而，病程各异，某些个体可在相当长时间内仍保持稳定。

常见脑脊液异常，但非特异性，多数个体表现为蛋白质和免疫球蛋白增高。痴呆者的脑脊液（CSF）可分离出 HIV-1，并出现鞘内合成的抗 HIV-1 免疫球蛋白；然而，神经系统正常的个体也可有相似的 CSF 改变。目前，任何形式的 CSF 异常都无法可靠地鉴别早期 HIV-1 脑病或其他疾病。

病理特征有散在的炎性结节、多核巨细胞、有时存在的血管周围浸润和白质异常包括相对散在的局灶性脱髓鞘或更广泛、更弥散的萎缩。这些发现程度不同地见于 90% 的 AIDS 死者中，但并非所有的人临床上都有痴呆表现。CT 和磁共振图象常显示皮层下和深部白质萎缩或异常。

HIV-1 作为进行性痴呆致病因子的证据有赖于病毒的形态识别、病毒分离、病毒抗原的免疫组化染色和原位杂交。其中多数研究持续显示 HIV-1 感染在巨噬细胞和多核巨细胞中更为常见，基底节的深部白质较皮层更易受累，只有极少数在实质细胞含有复制病毒。HIV-1 可能是通过对毛细血管内皮细胞的直接感染或通过感染的淋巴细胞和（或）巨噬细胞途径，从血液到达 CNS 的。

HIV-1 脑病的发病机制仍不清楚，因为在一些相对较轻的神经病理改变情况下，有时会出现严重的痴呆。只有低浓度的 HIV-1 复制存在和除细胞可被 HIV-1 直接损害外的其他因素可能在引起神经精神表现上是很重要的。首先，感染巨噬细胞释放的毒素或淋巴因子可能损害细胞功能或改变神经递质功能。第二，可能主要是尚不能解释的脱髓鞘和白质萎缩引起了这些临床表现。第三种假设是，HIV 的蛋白质产物可能干扰神经传递或神经营养因子，譬如，这些蛋白质可能阻滞肽类受体。由于 HIV 的大分子表面蛋白质（gp120）和一种神经肽递质——血管活性肠肽存在着基因相似性，所以从理论上来讲，如果释放足够数量的 gp120，就可能阻滞这种神经肽递质的受体，导致脑功能紊乱。

HIV 脑病的临床、放射学和病理特征提示，其主要是皮层下受累，对皮层的影响相对较小。HIV-1 是如何引起进行性痴呆，它是单独致病还是需要其他因素作为先决条件（譬如，严重免疫抑制或者其他病毒或感染因子感染），尚有待进一步阐明。

尽管在解释 HIV-1 脑病的致病机制上还存在一些问题，但特异性抗病毒药已经应用于对其治疗。叠氮胸苷（AZT）能穿过血脑屏障，初步研究显示，对 HIV-1 脑病患者有短期临床疗效，可改善病人的神经精神行为。但是，AZT 似乎无法恢复晚期痴呆的脑功能。

HIV-1 相关性脊髓病 对该病临床表现谱的特征和与病理改变形式的相关性尚不完全了解。非炎性空泡性脊髓病也许是最常见的 HIV-1 相关性脊髓病，见于 20% AIDS 患者。其临床表现为进行性痉挛性轻截瘫，感觉性共济失调，常并有 HIV-1 脑病。有时脊髓病出现在痴呆之前，但通常两者平行进展。主要的病理改变是脊髓白质空泡形成，特别是在胸段脊髓的侧索和后索。脊髓内一般没有脑内所见的多核巨细胞和炎性结节。虽然 HIV-1 已能从进行性脊髓病患者的脊髓和脑脊液中分离得到，但 HIV-1 的直接致病原因还不能肯定。毒性和代谢性因素有可能致病，空泡性脊髓可能是几种不同因素相互作用的结果。

HIV-1 相关性周围神经病 虽然 HIV-1 感染

的 CNS 并发症是构成发病和大量死亡最重要的神经系统疾病,但周围神经系统也可能以几种不同的方式受累。不仅存在新奇的和不同的临床综合征,而且起病时间也各异,提示不同的致病机制可引起不同的周围神经病。

30%AIDS 患者出现一种极明显的感觉性神经病,表现为通常从足部开始的疼痛。多数个体在 HIV-1 感染的病程后期出现这种神经病,常合并多发性机会性感染和严重免疫缺陷。某些尸检可看到薄束显著的选择性变性。背根神经节的 HIV-1 感染可能会引起中枢-外周轴突变性;然而,营养性和毒性因素在其发生中也可能起作用。

HIV-1 感染合并有多种可能的免疫介导现象,包括炎症性脱髓鞘性多发性神经病(IDP)和血小板减少症。它们和这种明显的感觉性神经病不同的是,IDP 一般出现在 HIV-1 感染引起严重免疫功能低下之前的较早期。神经系统典型的表现有重度运动无力,有时急性发展为吉兰-巴雷综合征,伴脑脊液细胞数增多。IDP 通常有自限性或对免疫调节治疗有反应。由于 IDP 类似于自身免疫病,并见于感染早期,推测它们可能是 HIV-1 介导的免疫调节障碍所致。

机会性感染

HIV-1 感染后常有神经系统的机会性感染,反映 HIV-1 感染及其将 T_4 淋巴细胞溶解所致的基础免疫功能低下。AIDS 患者可能有多种生物体引起的许多合并感染(表 1)。

脑弓形虫病　弓形虫是专性细胞内原虫,引起坏死性和炎症性脓肿,呈多灶性和播散性遍及于大脑半球,基底节最易受累。脑弓形虫病见于 10%～30%的 AIDS 患者。典型的临床表现为亚急性起病,伴有发热、意识改变、抽搐,数天内出现灶性神经系统体征。影象研究显示有多发性占位损害。但是这种放射学形态并非弓形虫病所特有,淋巴瘤也可以有这种改变。

根据典型的临床和放射学特征,通常即凭经验开始治疗,对不典型病例或治疗无效者可行活检。及时的抗微生物治疗在 70%的病人可出现临床和放射学改善,但有 30%常见复发。

新型隐球菌病　该酵母菌无所不在,可在 11% HIV-1 感染病人中引起 CNS 感染,有时是最早出现的机会性感染。最常见的是脑膜炎,出现头痛、假性脑膜炎、意识改变或恶心。这种综合征类似于脑弓形虫病,甚至 HIV-1 脑病。

脑脊液的细胞数和蛋白质组份可以正常;然而,培养结果一定是阳性并能测到隐球菌抗原。抗真菌治疗对隐球菌脑膜炎仅有一般疗效,并且因为有副作用而难以耐受。隐球菌脑膜炎的中位生存期是 9 个月。尽管抗真菌药可抑制感染,改善临床症状,但极少能根治,即使是长期抑制治疗,复发也是很常见的。

巨细胞病毒脑炎及视网膜炎　HIV-1 感染引起免疫缺陷后,巨细胞病毒(CMV)即常引起视网膜的机会性感染,使 20%AIDS 病人丧失视力。CMV 引起的脑炎要少见一些,可以从临床上与 HIV-1 脑病鉴别开来。9-(1,3-二羟-2-丙氧甲基)鸟嘌呤(DHPG)是一种无环鸟苷类似物,可用作抑制活动性 CMV 感染。

进行性多灶性白质脑病(PML)　2/3 的 AIDS 病人将产生 PML,典型的表现为进行性灶性神经功能缺失(失语、偏瘫或共济失调)的累积。这种疾病是由于乳多空病毒在免疫功能低下时复活所致,最常见的是 JC 或 SV40 病毒。在 AIDS 出现之前,PML 最常见于淋巴瘤或白血病患者,以及接受免疫抑制药物治疗的类风湿关节炎、类肉瘤病或接受器官移植的患者。复活的乳多空病毒影响半球白质,尤其是枕叶;产生脱髓鞘斑点,这些斑点可以融合。可见核显著增大的巨大不典型星形细胞和少突胶质细胞,可有炎性浸润。电镜下可见核内的乳多空病毒。

通常根据典型的临床病程及影象研究显示白质有多处异常可作出诊断。有时需要活检,将 PML 与脑弓形虫病、其他机会性感染或 CNS 淋巴瘤鉴别开来。

尚无有效治疗手段,神经疾病通常在几星期或数月内无情地发展至死。

机会性新生物

原发性 CNS 淋巴瘤　5%AIDS 病人出现原发性 CNS 淋巴瘤,这种肿瘤以往很少见,发生在 PML 相同的人群。典型表现是缓慢进展的神经功能恶化,三个月内死亡。这种肿瘤的分类是属于 B 细胞淋巴瘤,具有和免疫抑制的肾同种异体移植受者相似的组织学改变,EB(Epstein-Barr)病毒被认为与它们的发生有关。

转移性系统性淋巴瘤　多数淋巴瘤是淋巴结外、弥漫性 B 细胞来源的高度恶性淋巴瘤。50%以上的系统性淋巴瘤病人有 CNS 受累,并发症包括脑神经病、脑膜受累、脑转移和脊髓压迫。

神经病学的预测

尽管 1991 年前发生的 AIDS 病例的最终数目

还有些不确定，显然大量的较年轻的人已经感染了HIV-1，因此，有接着发生多种神经系统疾病的危险。也许最棘手的问题是我们将面临进行性痴呆的空前流行，这将对卫生保健系统带来额外负担。从目前疾病控制中心对1991年的估计数和现今各种神经疾病的患病率外推，得出到1991年神经系统病例数的期望值如下：

AIDS病例	270 000
痴呆	75 000
CNS弓形虫病	60 000
隐球菌病	30 000
CNS淋巴瘤	10 000
HIV-1感染	200万～300万

如果目前的这种趋势持续下去的话，到1991年HIV-1脑病的年发病率将接近阿尔茨海默病（现今该病在美国的年发病率为110/100 000，每年有275 000个新增病例），连同脑弓形虫病的AIDS病人数将超过胶质瘤的年发病数（每年20 000人）。

结论

我们正面临着一种具潜在毁坏性比例的流行病，在最近的历史上可能只有1918～1919年的流感大流行能与之相提并论。它对人类和社会的影响已涉及到我们每一个人。这是个全球性的大难题，特别是在非洲，那里相当多的人已经感染HIV-1，而医疗设施又完全不能满足处理如此巨大的危及人体健康问题的需要。超越生物学和科学论题的范畴，这种流行病还有许多涉及法律、伦理和经济方面的尚未回答的问题。

参考文献

Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62:475－495, 1985

McArthur JC: Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 66:407－437, 1987

Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW: The AIDS dementia complex: Ⅱ. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525－535, 1986

Navia BA, Jordan BD, Price RW: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19:517－524, 1986

Navia BA, Petito CK, Gold JWM, Cho E-S, Jordan BD, Price RW: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 19:224－238, 1986

Price RW, Brew B. Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P: The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 239:586－592, 1988

Rosenblum M, Levy RM, Bredesen D (eds): *AIDS and the Nervous System*. New York: Raven Press, 1987

Snider WD, Simpson DM, Nielson G, Gold JWM, Metroka C, Posner JB: Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403－418, 1983

Justin C. McArthur, Richard T. Johnson
吕 良 译 陈国治 端木肇夏 校

本能，现行的概念

定义

本能是派生于拉丁语 *instinctus naturae* 的一个经典的个体行为学术语，意思是“自然的驱力”。Niko Tinbergen(1951)将其定义为“一种分层次的、有组织的神经机制，它能对内源性或外源性的引动性、释放性和指向性刺激作出反应。该反应包括一系列有助于个体生存和种属保存的协调运动”。本能主要是指种属对其周围环境的天生的（遗传的）认识，使动物以相应的行为（本能动作）对可预期的各种情景作出反应。这种行为常由指向性欲求反应(appetitive reaction)和目的动作(consummatory act)所组成。例如，鸟能用先天的筑巢知识，按照天生的“巢的模式”，通过放置稻草而制成巢窝。蟾蜍能利用先天的捕食知识，通过视觉线索与天生的“猎物模式”的比较，使捕食获得成功。本能动作的释放，要求某些外在刺激特征（称为征兆刺激，sign stimulus）和只存在于相应内在动机（驱力）中的空间参数之间存在有意义的一致(significant coincidence)。担负征兆刺激识别和定位的神经操作过程称为先天性释放机制(innate releasing mechanism, IRM)。它是一个有相对“硬件线路”(hardwired)的过程。IRM的假说认为，有一个神经的感觉—动机—运动性接口(neural sensory/motivational/motor interface)连接到运动型式发生系统(motor pattern generating system)，该系统根据兴奋和抑制的型式（运动型式），激

活各自的运动神经元,协调肌肉收缩,从而产生相应的固定动作型式(fixed action pattern, FAP)。

对“先天性”(innate)这个术语有很大的争议。目前至少有四种含义:(1)一种生来就有的东西;(2)一种不是习得的能力;(3)一种在种属进化过程中已经适应的特性;(4)一种由遗传差异引起的倾向。从Lorenz和Tinbergen以来,一直争论的问题是各种固定动作型式(FAP)是如何“固定不变的”或“生来就有的”。尽管对其定义作过修改,但是这些形容词的含意仍然不十分明确。一种进化的观点把IRM看成为在经验积累和学习过程中起作用的各种素质(predisposition)。这种观点为神经性格学的研究提供了方便,可以把有相对硬件线路的规定过程和软件线路(soft-wired)的操作过程联系起来进行研究。用这种方法分析(先天性)释放机制一直指导着这方面的研究。本能的有些基本神经过程可能和认知是相同的。

识别征兆刺激的感觉运动系统的实验性研究在不同的感觉领域中都有进展,诸如蟋蟀的听觉、弱电鱼的电感觉以及蟾蜍的视觉。所有这些研究方法都是从行为研究到神经元。例如普通蟾蜍捕食(prey catching)的神经生态学研究(Ewert, 1987)有助于阐明各种不同的概念,这些概念对于人们理解脊椎动物的释放机制具有普遍的重要性。

有意义的一致性

研究各种动作型式的释放条件为理解关于刺激的认知的概念提供了一些思路。普通蟾蜍朝向猎物的视觉行为由两种动作型式组成:朝向目标的欲求反应,包括朝向(o)、趋近(a)、凝视(f),以及最后的目的动作突击(s)。根据猎物在空间的行为,前面的几个反应(o, a, f)在形式和次序上可能有所变更,而后者(s)是相对固定的,两者均取决于动机。已经表明,这些动作型式(o, a, f 和 s)的每一种都是由不同的释放机制(RM)所激活,这些释放机制与识别猎物的过程基本相同,但是将视觉目标在空间定位的机制是不同的(图1)。这就意味着每一种动作型式的释放需要有关猎物征兆(prey sign)刺激的具体分析,而动作的选择(这是捕获的策略)进一步需要具体估计局部征兆(local sign)在视野中 $x-y-z$ 三维坐标的位置。我们知道在每一个动作之前,都先要有“是什么”和“在哪里”的视知觉。一旦由周边视野里的一个适宜刺激所触发,弹道反应便开始出现,直至完成,无需动物运动过程中来自目标的反馈。此外,我们也知道各种动作型式的连续激活取决于感觉信息的有意义的一致性,即征兆刺激及其空间定位。所有这些都证实了感觉认知(sensory recognition)的概念。在普通蟾蜍身上能够观察到,当动物被目标激活后,所出现的目标定向的单个动作型式o, a, f或s的出现概率与目标显示的特征呈正相关。

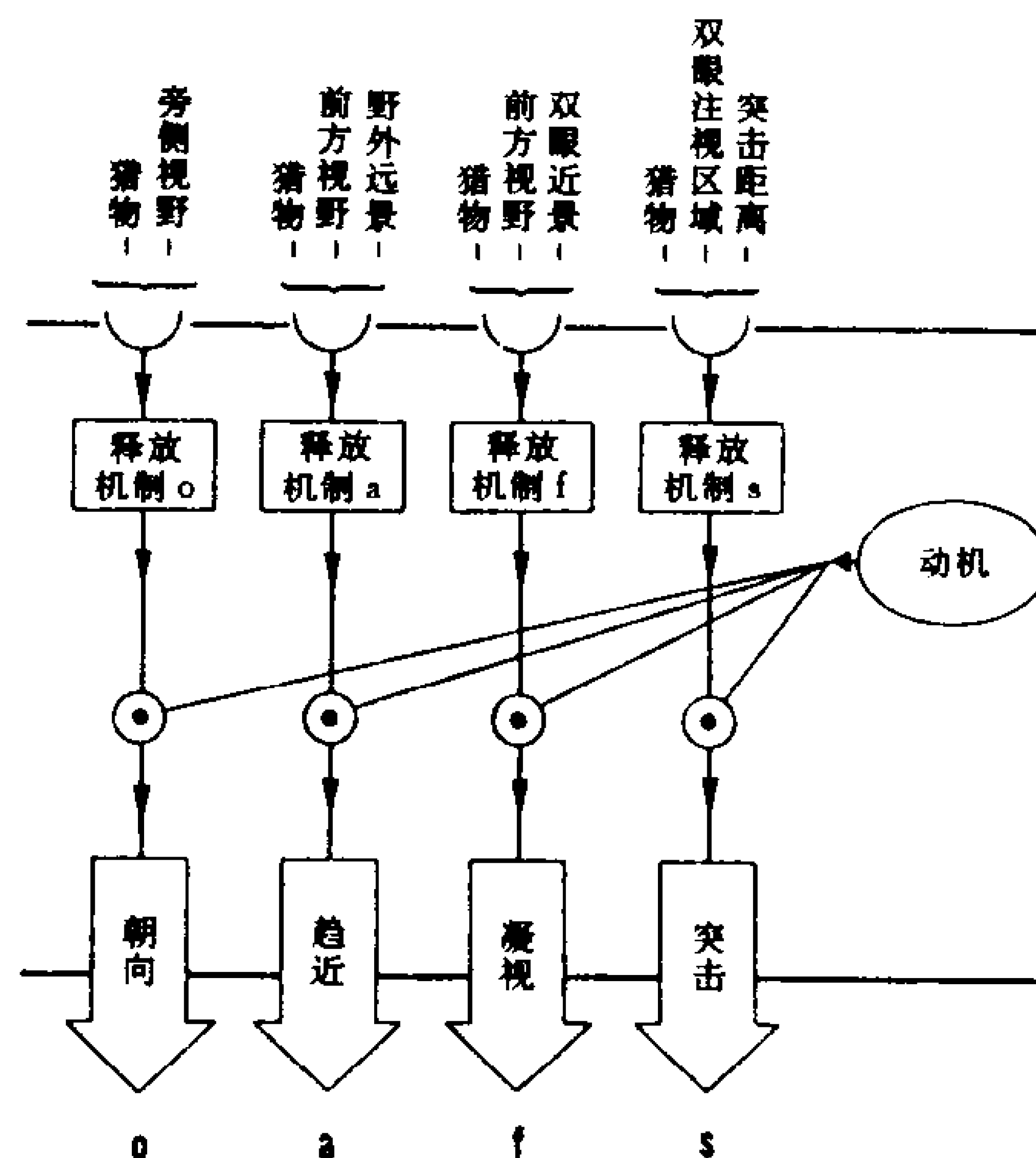


图1　在有适当的动机存在时,猎物征兆刺激及其空间定位的有意义的一致性,成为由不同释放机制中介的普通蟾蜍捕食动作型式o,a,f和s的释放条件。

特征联系

在一个刺激连续体(stimulus continuum)中,用相继改变刺激特点的方法对征兆刺激作定量分析,我们便能定出目标类属的界限,并且知道型式分辨的计算方法。关于有机体如何依据目标的特征对其环境中的各种目标作不同的归类[种属进化的和(或)个体发育的],这是认知科学中最基本的问题之一。这个问题是很普遍的,因为一个“目标”可以具有行为意义的任何一种类型,而“归类”便是对目标类属作出的不同的反应。因此,归类(categorization)在知觉、思维和语言方面起着关键的作用。

如果把蟾蜍卵生长出的素食蝌蚪饲养在自然的或人工的不同质的或者匀质的视觉环境里,随着变态的完成,过渡到陆栖生活,食肉的幼稚动物不管其生长环境如何,都能对某些移动的视觉目标做出与捕食有关的各种动作型式。因此我们推断,这是建立在视觉传入与“猎物图式”(prey schema)进行比较的基础上的。这种猎物图式是蟾蜍在进化过程中在其视觉系统中产生和建立起来的。在个体发育过程中,感觉分析的日益敏锐,运动行为的逐步完善是与脑的特殊分化(成熟)相平行的。各种图式作为外界现实的内在抽象,是各种动物(包括人类)以特征间的关系(relations between feature)将它(他)们生存的

物质环境描绘成一种符号性图象的手段；图式并不复制外在世界，但是含有（获得）对外在世界的认识，这种认识来自某些感觉信息与知觉整体的结合。

已有迹象表明，一个动态的视网膜影象的轮廓特征，能使蟾蜍的视觉系统区别猎物与非猎物。轮廓化（configuration）是指一个目标各种特征的组合及其排列的方式，它的整体特性取决于特定的固有联系。蟾蜍的猎物选择作用（prey-selection）是利用特征间的时空关系，即某一目标对运动方向的平行外衍（xl_1）及垂直外衍（xl_2）的范围（设 $l_1 = l_2 =$ 2mm），也就是与刺激运动方向有关的刺激几何学。在一个刺激连续体的不同变形组中，一个小的二维矩形移动黑色目标的轮廓变化表明（图 2），xl_1 的外衍发出猎物的信号，而 xl_2 的外衍则减少或消除了目标作为猎物的效果。要对特征效应作出一个评价，值得注意的是在 xl_1 或 xl_2 各自的一定范围内，蟾蜍的捕食朝向活动 R（每分钟朝向反应的次数）的变化大致如下：分别为 $R = \alpha\log(xl_1)$，以 $xl_2 =$ 2mm = 常数；和 $R = O - \beta\log(xl_2)$，以 $xl_1 =$ 2mm = 常数。若有一个作"蠕虫样"运动的条形物体，沿着其长轴方向运动（W 轮廓）；或者同样的条形物体，其运动方向是与其长轴相垂直，作"逆蠕虫样"运动（A 轮廓）。面对这两种方向的运动，蟾蜍更偏爱前者，$R_W/R_A>1$。这种偏爱是不会改变的，即使其他刺激参数诸如速度、方向、运动型式、反差和一定范围内的大小有所变化。如果是方形或者碟形的目标，参数 xl_1 和 xl_2 作等量变化，捕食活动在两种轮廓特征的不同影响之间存在着一种非线性的相互作用。这时，范围大小便成为分辨猎物和非猎物的重要因素了，也就是需要衡量范围大小的绝对值，最适宜的边长 $xl_{1,2}$ 为 5～10mm。当一个目标的运动范围超过了一个临界值，它就被归类为掠夺者，或者在繁殖季节里被有交配动机的雄性看做为性伙伴。

因此，蟾蜍的轮廓猎物图式并不与特定的目标有关（图 2），而是使蟾蜍能够根据目标的共有特点去辨认各种目标，即能沿着长轴方向移动的多少有点长条形的目标，像蚂蚁、甲虫、地鳖和千足虫等。这些猎物目标属于近似界限的一类。因此，我们推断在蟾蜍脑中既没有"蠕虫样"的外形，也没有"逆蠕虫样"的外形。然而象征"蠕虫样"的参数 xl_1 和象征"逆蠕虫样"的参数 xl_2 是运动目标在行为上有意义的特征——称为信息携带性参数——对于确定刺激连续体的范围和界限是必不可少的。对某一个种属有重要意义的视觉信息是用来作为分类的信息。这里 xl_2 的特征对具有猎物动机的蟾蜍来说"是警觉性的"，也是最具决定性的。蠕虫样和逆蠕虫样不过是一种抽象符号，它们和动物的动机结合起来，表示目标的不同归类，此外并无特异性意义。

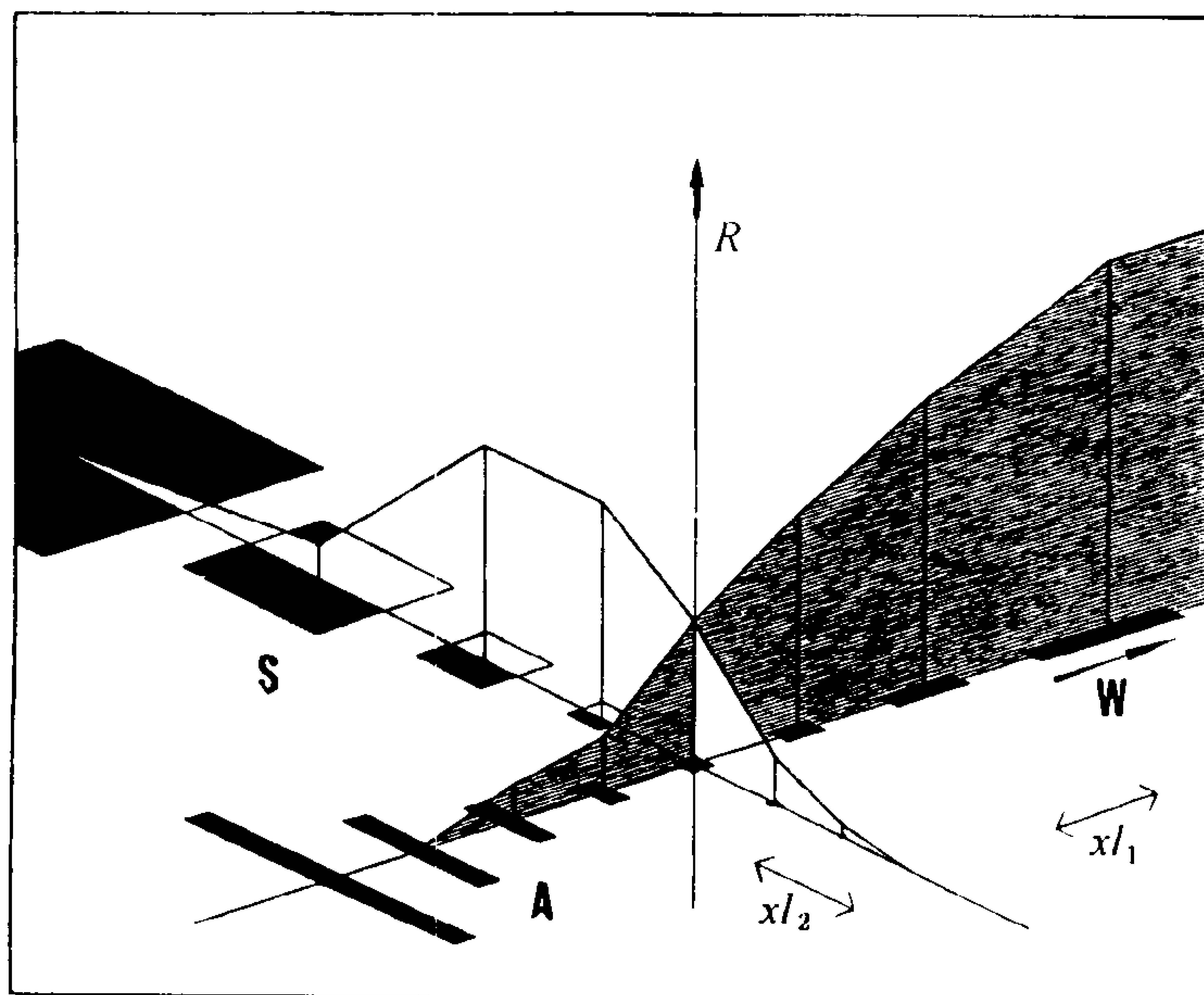


图 2 二维动态构型连续体系的三个变形组中信息携带性刺激特征 xl_1 和 xl_2 之间的关系变化（W，蠕虫样；A，逆蠕虫样；S，方形目标）。在这个连续体中，蟾蜍对单一动态目标引起的捕食朝向活动量值（R）的大小，与猎物相像的那个目标的相似程度呈正相关，以此来表示猎物归类的界限（箭头表示运动方向）。

借助于捕食图式,在一定范围内作出正确判断的概率是很大的,足以保证行为的成功。并且根据个体经验,还能形成各种适应。例如,由同一个猎物模型(如:垂直线很短的小三角形物,角顶引导运动方向)所引起的捕食朝向活动的重复释放,在粗略的猎物图式中能对某些视觉线索产生习惯化(当上述三角形的镜象尖端也朝相同方向移动时,三角形能立即引发捕食活动)。作为联合性条件反射(*associative conditioning*)的例子,蟾蜍能够把阳性经验(如猎物的气味)或阴性经历(如猎物的伤害性反应)与视觉线索相结合,使猎物图式得以扩展、改变或者缩小。

我们通常知道征兆刺激并不是有高度特异性的"关键"。而是一种具有特征相关性的固定结构。它要求的对各种关系的知觉只要大致精确。对于普通蟾蜍来说,是目标移动的 xl_1 和 xl_2 之间的比例(决定着 xl_1 xl_2 的范围大小)规定了目标与猎物之间的轮廓相似性。对于张嘴的野八哥雏鸟来说,喂养双亲的特征是 1:3 的头/尾比例图式。对于雌性树蛙而言,鸣叫雄性的特征是求偶鸣叫中某些低频和高频音调组分的一致。低频和高频的音调必须达到一定的比例,才是最动听的。

目标归类的界限是近似的,这个概念具有普遍的重要性。例如:在各种鸣鸟中,"天生的模板"(*innate template*)只是粗略地规定了种属的叫声,为模仿、临时应付和创新留着相当大的余地。构成灵长类容貌辨认基础的机制可能涉及"粗略调谐"(*broad tuning*),其优点是允许神经网络中贮存的不同记忆之间的相互影响[相反,精细调谐(*fine tuning*)的缺点是失去可塑性]。在人类语言中,归类的正确性也是大致近似而不是十分精确的。这就赋于语言信号系统以一种潜力,去提高语言的广泛表达能力,并保证在修正词意时便于得到统一。

平行的/层次化的处理过程

现行的各种观念认为,知觉和认知过程是在平行的和有层次的组织连结的网络中进行的。这种网络由相互作用的细胞功能单位所组成,并涉及目前大家十分重视的神经认知组织结构。用多种方法对蟾蜍释放机制(RM)进行的神经行为学研究表明,视觉信息处理过程在宏观神经网络中的平行分布,使脑得以从不同角度去评价视觉传入信号,诸如:轮廓特征(分别包括视觉顶盖及前顶盖)、定位(包括视觉顶盖、被盖和峡核)、新奇(包括端脑的内侧皮层、"海马原基")、既往经验(包括杏仁外侧核和内侧皮层)、注意(包括被盖网状结构)以及动机(包括视前区和下丘脑其他结构)。蟾蜍的这种信息处理的部分结果分别汇集于视觉顶盖和延髓/脊髓的前运动结构以及运动结构。有实验证据表明,纹状体—前顶盖—顶盖的连结决定了释放机制的一些基本特性,而内侧皮层—下丘脑—顶盖环路对内部状态的变化和以往接受刺激的历史敏感。

信息携带性参数 xl_1 和 xl_2 被蟾蜍的顶盖、丘脑的前顶盖神经元进行不同的处理,在顶盖有"猎物选择"性神经元 T5(2),由它们来表达这些特征在神经元相互作用后的选择性意义(图 3a)。顶盖和前顶盖对特征敏感的神经元之间的兴奋性和抑制性的相互作用的调谐,(1)决定着猎物选择性神经元的固定的知觉操作过程,包括从背景中区分出猎物目标,选择其轮廓特征,从而与非猎物作鉴别;(2)可能参与确定目标绝对大小的机制。反映 xl_1 和 xl_2 之间关系意义的计算方法是前顶盖—顶盖抑制性联系中生来就具有的,它在轮廓性猎物选择的种属特异性差异方面起重要的作用。有间接证据表明:猎物选择性神经元接受的传入信号来自那些介导注意及动机状态信息的系统。

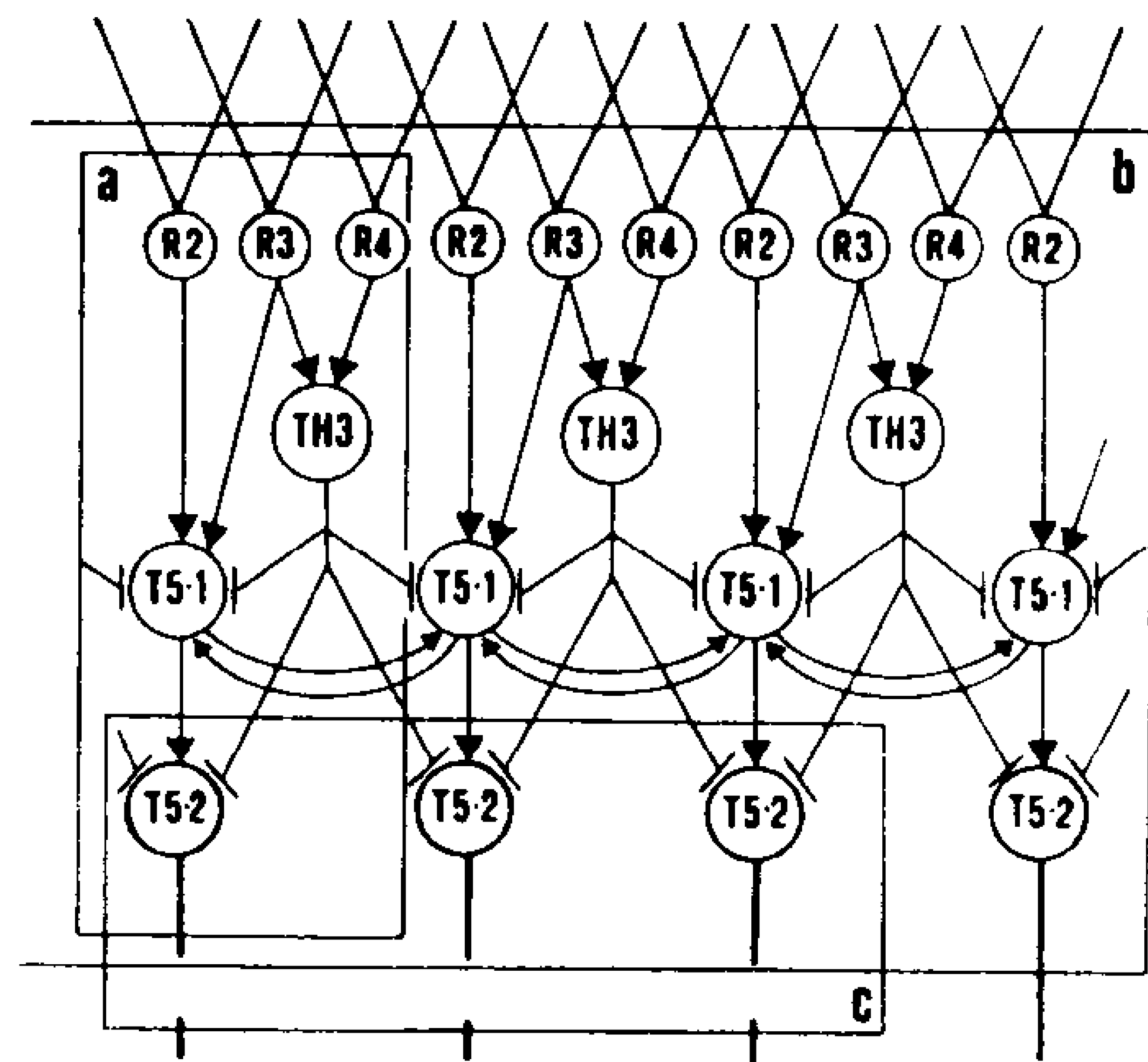


图 3 信息携带性刺激特征 xl_1 和 xl_2 的神经网络编码及其定位。顶盖 T5(1)神经元所表达的回路中的信息处理过程决定了轮廓外衍 xl_1 的刺激区域变化的敏感性;丘脑前顶盖 TH_3 神经元所表达的信息处理过程决定了轮廓外衍 xl_2 的刺激区域变化的敏感性。蟾蜍顶盖猎物选择性神经元 T5(2)对 xl_1 与 xl_2 之间关系的判断,决定于来自 T5(1)神经元的兴奋性传入(箭头所示)以及来自 TH_3 神经元的抑制性传入(交叉横条线所示)。这些神经元本身又接受来自视网膜神经节细胞(R_2、R_3 和 R_4)不同组合的传入。a:连接神经元的功能单位;b:神经网络;c:神经元群体。

在有争议的文献里,蟾蜍猎物选择性神经元 T5(2)被错误命名为"蠕虫检察器"(worm detector),意指这种细胞特异性地对某一猎物目标起反应。正确

的描述应该是,猎物选择性神经元的放电频率与动态视觉目标的轮廓符合猎物归类的概率呈正相关(依据图2),同时预示捕食活动的出现,正像在自由活动的蟾蜍上所记录到的那样。轮廓性猎物图式是指由神经元回路提供的有关特征关系固定结构的贮存信息。轮廓性猎物图式的这种神经元回路的传出是通过作为滤过器的猎物选择性神经元。通过神经模型网路进行的模拟研究表明,从动态的轮廓性刺激特征的角度去区分猎物与非猎物,能通过这些滤过器去完成。其方式是这些滤过器能将视觉传入信号与其滤过特性作交叉相关比较(cross-correlate)。

"轮廓选择性神经元"并非两栖类动物所特有的。灵长类下颞叶皮层的分区里有一个与脑资源不成比例的部分,专用于轮廓性面部特征的认知。这里有不同类型的皮层神经元分别对不同组合的特征敏感,并且存在面容选择性神经元。这些神经元对面容特征以外的刺激参数(如大小和反差的改变)不产生反应。边缘杏仁体及海马有传入信号到达这些神经元,参与记忆的巩固。无尾动物的顶盖—前脑—顶盖的感觉—动机—联合接口,在某些方面似乎是相当于灵长类的皮层—边缘—皮层回路。

感觉运动性编码

有两个方面的发现:(1)中枢有各种不同的视觉神经元能对轮廓性刺激连续体内的不同范围产生最好的反应,如T5(2)神经元能选择性地调谐刺激特征间在行为上有意义的关系,其他神经元能选择性地调谐空间参数;(2)这些特异性神经元投射到延髓/脊髓的运动型式发生系统(motor pattern-generating (MPG) system)。由于这两个方面的发现,便提出了指令发放系统(command releasing system, CRS)的概念,把它作为RM的重要的神经生理学基础。"指令"主要是指系统的始动的导弹功能,"发放"是指其编码特性。中心意思是在适当的动机性输入的条件下,通过"特异性神经元"的不同组合(图4),针对同一猎物目标,CRS编码不同的释放条件(图1)。换句话说,要有一种感觉运动的编码去触发MPG系统。这种编码能反映特异性投射神经元共同活动和猎物选择的认知及其定位的一致性。因此,依照编码发出的指令还须有相应的运动前回路的译码作用。如果感觉运动性编码发生了改变,例如,猎物选择性神经元是处于静息状态(由于来自动机系统的影响),或是这些神经元的选择特性发生了变化(由于前顶盖的损伤),则CRS不能运作或运作得不合适。在后一种情况下,根据损伤范围的大小,由于功能可塑性改变,该系统的特性可以有一定程度的修复。

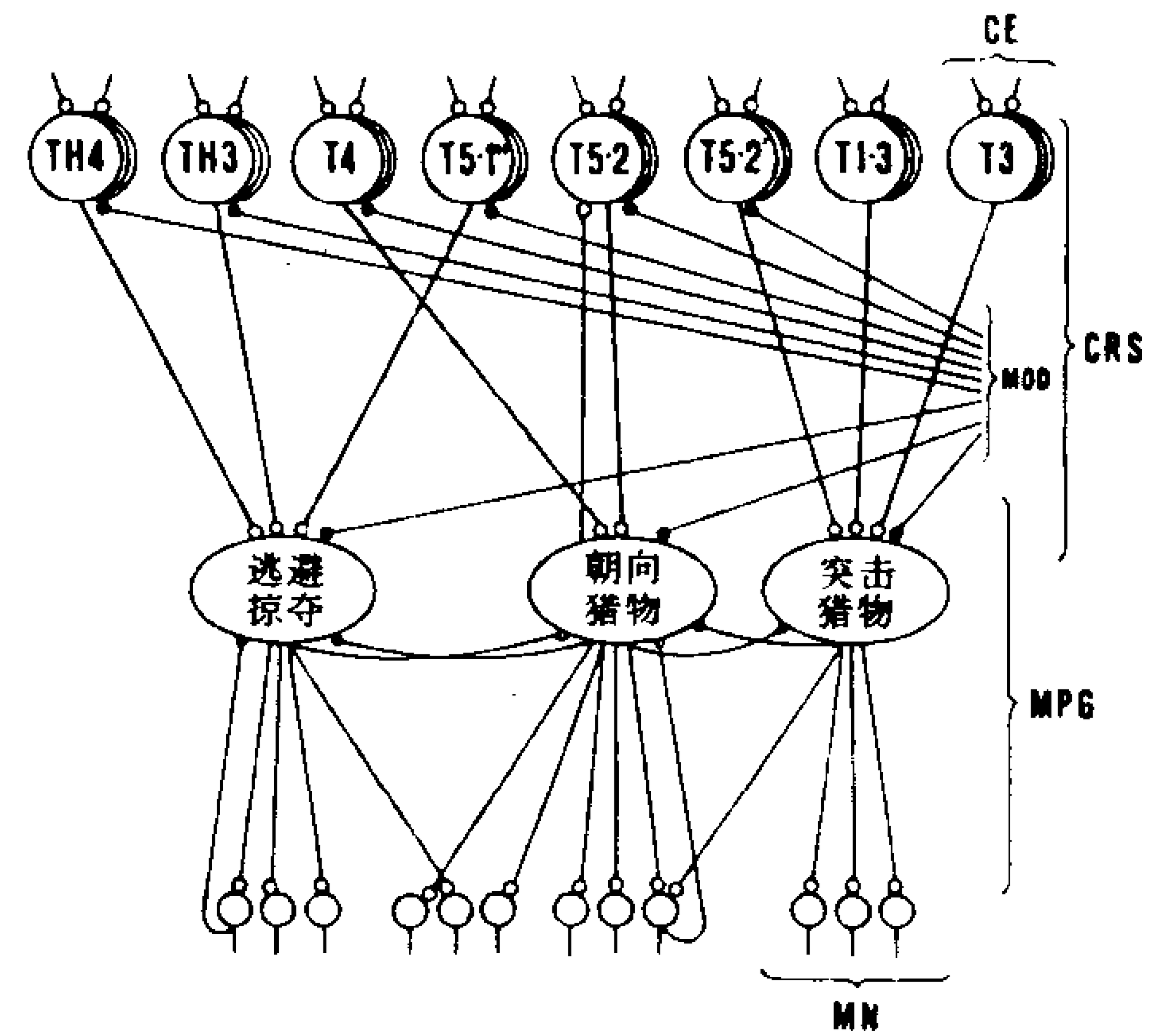


图4 通过感觉运动性编码调制各种事件的有意义的一致性。触发一种动作型式的运动型式发生(MPG)回路需要有刺激认知(如单眼猎物选择性神经元T5·2)、空间定位(如双眼性神经元T1·3)以及唤醒(如广视野性神经元T4)等各种专门神经元综合输入的一致性。它们之间按与门(AND gate)方式进行编排。这些神经元发挥着指令元件(CE)的作用,组合起来称为指令发放系统(CRS)。动机引起的调制性输入(MOD)可到达特定的CE和相应的MPG。经CRS激活后,在相应的MPG中启动一种特异性"程序",产生兴奋和抑制的一种时空型式,协调相应的运动神经元群体(MN)的各种活动。在各种CRS和MPG之间,有些神经元是共用的。圆圈代表属于同类的一组神经元。椭圆符号代表神经元回路。

对指令进行编码的概念强调,各类传出神经元放电的组合将目标在空间定位,并选择指向目标的适当的运动型式。编码的组合性质能使相当大的信息容量包含在俭省的神经系统中。因此当前的指令概念是功能性的术语,指的是位于一个宏观网络不同结构中的神经元的活动,能引起动作型式的释放。一般认为,同一类传出神经元与其他类别的传出神经元的不同组合可能参与不同动作型式的CRS,而同一个动作型式可以由不同的传出神经元组合起来的不同CRS所激发。指令功能的联合性、补偿性、选择性以及其他动态特性,都可能与感觉运动性编码的改变或重组有关。

认知

在感觉分析和运动反应之间的感觉运动性编码的操作过程有普遍的重要性,因为它们在广义上与我们所称的认知(cognition)有关。认知的原理似乎是依赖并表达意识体验中普遍要素的时空关系。认知,作为从客观世界获得知识的过程,包含着对先行

的(内部的或外在的)信号引起的内部反应活动,即在动作发出之前将信号分类、转换和协调(至少是潜在性的)的过程,也受过去经验的记忆和未来期望的影响。感觉运动性手段(sensorimotor instrument)的调谐,可认为是机体适应于各种环境压制的一种基本的反应形式,它是为控制知觉及动作的认知手段(cognitive instrument)的出现作准备。根据脊椎动物脑内有关结构和功能的进化过程,可以理解人脑进行认知(与知觉、记忆、保存、再现、提取有关)的基本规则系统。

关于认知过程在计算水平上(由实现适应行为的过程所构成)和执行水平上(实施这些过程的机制)的种属进化根源,我们可以推测,决定蟾蜍行为策略的事件有意义一致性的操作过程(图 1)也是不同感觉运动性编码过程所固有的;而执行过程是指各种 CRS 的感觉运动功能,其中包括运动前回路的译码过程。相互联系的神经元功能单位(图 3a)使动物能从不相关的目标中选择行为上相关的目标(由轮廓性特征之间的高度相关决定的)。这些功能单位按照固定线路的计算方法实现其功能。由前脑回路调制的信息处理过程,使 CRS 根据过去和现在的情况作出适应性行为反应,其中包括更高水平的计算。

由 CRS 进行的前后关系依赖的"整体编码"(ensemble coding)可能是各种抽象概念和思想形成的基础,这是人类认知的特点。David Hume 已经强调,一种关于知识的学说(据此对各种关系所进行的大致精确的知觉和判断,对认知来说是非常基本的),如果它能解释动物的一些相关现象,必将获得更高的权威性,这就意味着基本神经机制都相同,而人类的优势在某些方面不过是程度不同而已。语言好像是个独立的现象,它涉及神经系统的非常特别的调谐作用,而且只有人类才能达到这个智力阶段。任何属于语言的东西,语法、符号结构以及逻辑等都是非词语性种属所没有的。Arthur Schopenhauer 甚至提出,某些语言的优势结构,例如古典的希腊语,能使思维的构成及其联系更为美好。这是指知觉过程是由语言的能力和经验建立起来的。至于这些过程与脊椎动物脑内都存在的神经组织结构和表象之间的关系(到底是前者依靠后者,还是前者在后者的基础上发展起来的,或者是前者对后者的补充),则是一个没有解决的问题。

参考文献

Eaton RC, DiDomenico R(1985): Command and the neural causation of behavior: a theoretical analysis of the necessity and sufficiency paradigm. *Brain Behav Evol* 27:132 - 164

Ewert J-P (1987): Neuroethology of releasing mechanisms: preycatching in toads. *Behav Brain Sci* 10: 337 - 405

Ewert J-P, Arbib MA (eds)(1989) *Visuomotor Coordination: Amphibians, Comparisons, Models, and Robots*. New York: Plenum Press

Fentress JC(1986): Development of coordinated movement: dynamic, relational and multileveled perspectives. In: *Motor Development in Children: Aspects of Coordination and Control*, Whiting HTA, Wade MC, eds. Dordrecht: Martinuus Nijhoff

Harnad S(1987): Psychophysical and cognitive aspects of categorical perception: a critical overview. In: *Categorical Perception: The Groundwork of Cognition*, Harnad S, ed. Cambridge: Cambridge University Press

Huber F, Thorson J(1985): Cricket auditory communication. *Sci Amer* 253(6):46 - 54

Konishi M(1985): Birdsong: from behavior to neuron. *Ann Rev Neurosci* 8:125 - 170

Ploog D. Gottwald P (1974): *Verhaltensforschung: Instinkt, Lernen, Hirnforschung*. München: Urban & Schwarzenberg

Rolls ET (1987): Visual information processing in the primate temporal lobe. In: *Models of Visual Perception: From Natural to Artificial*, Imbert M, ed. Oxford: Oxford University Press

Rose G. Heiligenberg W (1985): Structure and function of electrosensory neurons in the torus semicircularis of *Eigenmannia*: morphological correlates of phase and amplitude sensitivity. *J Neurosci* 5:2269 - 2280

Tinbergen N (1951): *The Study of Instinct*. Oxford: Clarendon Press

Zucker I (1983): Motivation, biological clocks, and temporal organization of behavior. In: *Handbook of Behavioral Neurbiology*, Vol 6: *Motivation*, Satinoff E, Teitelbaum P, eds. New York: Plenum Press

Jörg-Peter Ewert
王国卿 译 徐 斌 校

甘氨酸

甘氨酸现已被确定为脊髓中的一种递质,同时,人们也认为它是由脊上神经元释放的一种递质。可是,在25年以前,由于其化学结构简单,且因其作为代谢成分在各种细胞中普遍存在,甘氨酸在突触传递中的重要性并没有被真正认识到。1965年,Aprison和Werman首次提出甘氨酸可能是脊髓抑制性递质的假设,他们观察到有迹象表明这类氨基酸是介导脊髓中交互性(节段性)抑制的神经递质。两年以后,Davidoff及其同事发现,可能在节段性抑制反射中起作用的脊髓中间神经元低氧毁损导致脊髓中甘氨酸含量的下降,这表明这种氨基酸特别集中于脊髓抑制性中间神经元。尔后,Werman、Davidoff和Aprison进行了一系列的药理学研究,显示甘氨酸对单个脊髓运动神经元的作用与刺激脊髓中间神经元所释放的抑制性递质的作用完全相同。这些发现不久就被Curtis和他的共同工作者们所证实,他们发现马钱子碱(strychnine)可以平行的方式阻断甘氨酸的作用和脊髓抑制。这样,甘氨酸作为脊髓抑制性递质已证据确凿。此外,最近人们还发现甘氨酸可能对一些兴奋性氨基酸受体有调制作用。

神经化学

在哺乳动物中,甘氨酸是一种非必需氨基酸,它很容易穿过血脑屏障,故可从血进入脑和脊髓。但是,用作神经递质的甘氨酸可能是从葡萄糖演化而来。甘氨酸具有多种代谢功能,它组入多肽、蛋白质、核酸和核苷酸,其片段参与其他的代谢过程。

代谢 虽然在中枢神经系统(CNS)中氨基酸递质库中甘氨酸的确切代谢途径还不完全清楚,但应用放射性核素标记前体的研究提示,脑内大部分甘氨酸是以线粒体中的丝氨酸为中间体从葡萄糖转化而来。一种依赖于叶酸盐的丝氨酸羟甲基转移酶可能在丝氨酸转换成甘氨酸中起作用。甘氨酸合成的另一种途径是:在异柠檬酸裂解酶的催化下,异柠檬酸转化成乙醛酸,然后,由甘氨酸 α-酮戊二酸转氨酶催化,发生转氨作用而形成。甘氨酸的代谢降解途径目前还不清楚,但已显示,它可转变成乙醛酸、丝氨酸、谷胱甘肽和胍乙酸。

区域性分布 甘氨酸表现出明显的喙尾分布梯度,在脊髓、延髓、脑桥中其浓度显著高于中枢神经系统的脊上部位,如大脑、小脑。以猫为例,甘氨酸在脊上结构中的浓度是0.83~1.97μmol/g体重,而在脑干和脊髓中的含量是2.13~4.53μmol/g。如图1所示,甘氨酸在脊髓中的分布是不均匀的,灰质中含量高于白质,腹侧灰质中含量高于背侧。此外,甘氨酸在脊髓的一些与肢体运动有关的部位(颈部和腰部膨大)中含量最高,这些结构包括灰质中很多抑制性中间神经元。

摄取 有一种特异的依赖于钠的、亲和常数(K_m)达10^{-5}mol/L的高亲和性甘氨酸摄取系统,可能用于从突触间隙中把释放的氨基酸加以清除,这种系统局限于脊髓、脑桥和延髓。相反,另一种被认为与甘氨酸代谢功能有关的低亲和力的系统存在于中枢神经系统的所有区域。电子显微镜放射自显影术已显示,^{3}H标记的甘氨酸的摄取选择性地聚集于脊髓中央灰质的某些突触末梢中。据估计,脊髓灰质中大约25%的神经末梢积聚甘氨酸。进而,用电子显微镜观察戊二醛固定后的标本,发现积聚甘氨酸的突触末梢包含扁平的突触小泡。现在的观点是,抑制性突触含有同样这种形态的小泡。在含有球状小泡的突触末梢中并不存在甘氨酸的摄取。

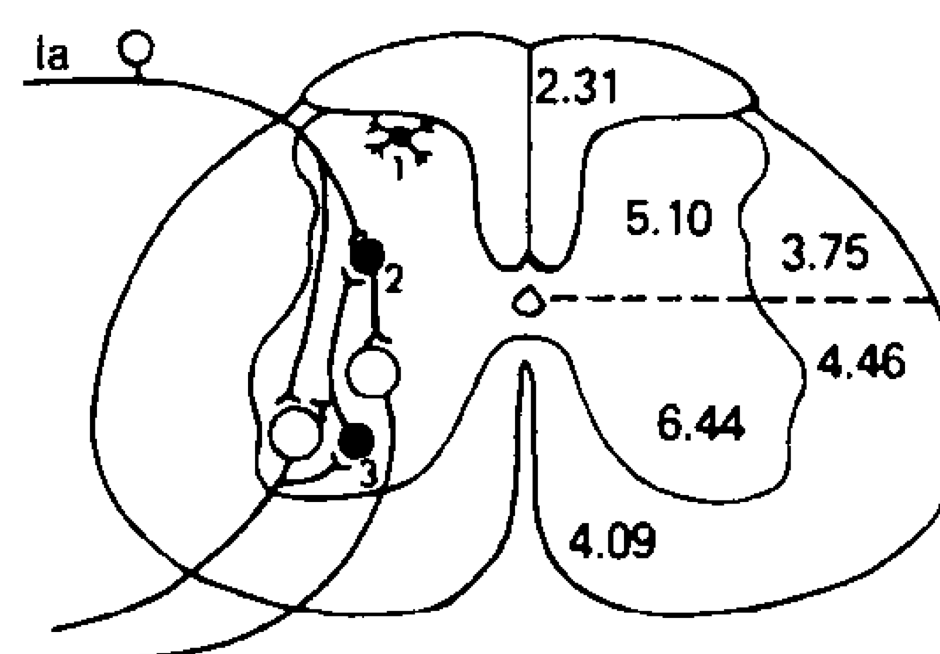


图1 在猫脊髓切片中甘氨酸能神经元的分布和甘氨酸含量。带有黑色细胞体的神经元被认为是分泌甘氨酸的。左侧是Ia传入神经,它源自通过单突触兴奋一个α-运动神经元和一个Ia抑制性中间神经元(2)的肌梭。后一神经元又抑制(节段性抑制)一个支配另外一条肌肉的运动神经元,此肌肉与发出Ia纤维的肌肉相颉颃。兴奋的运动神经元的侧支使闰绍(Renshaw)细胞(3)兴奋,而后者又转而抑制(回归抑制)颉颃的运动神经元和Ia中间神经元。背角中III层的一个中间神经元(1)参与感觉信息处理。图的右侧显示甘氨酸在脊髓不同区域的浓度(μmol/g)。

甘氨酸的生理作用

如作用于单个神经元,甘氨酸具有强烈抑制细胞放电的作用。在猫的运动神经元已对这种抑制作用的基础进行了最透彻的分析。在这些神经元中,

甘氨酸导致超极化,并伴有膜电阻的大幅度下降,这可归因于膜对氯通透性的显著上升。超极化的翻转电位与刺激运动神经元抑制性通路时产生的抑制性突触后电位(IPSP)相同。如在运动神经元中注入小的阴离子,则无论是甘氨酸引起的超极化还是IPSP均转为去极化。对这些发现最保守的解释是:IPSP和甘氨酸超极化产生于同一机制,即氯离子通道的开放,通过被动地降低电化学梯度使氯离子进入细胞。

根据应用膜片钳技术对人工培养的脊髓神经元的电生理研究得到的数据推测,甘氨酸受体复合体由一个甘氨酸识别位点和一个相关的氯离子通道(微孔)组成。人们推想,至少需有两个甘氨酸分子占据并结合于识别位点才能开放氯离子通道。人们假设此通道最大直径为0.52nm,并至少有两个不同的阴离子结合位点。

马钱子碱(strychnine) 甘氨酸在脊髓神经元和脊髓突触后神经元上的抑制性超极化作用均可被马钱子碱有效地颉颃。马钱子碱是从印第安植物*Strychnos nux vomica*中提取的一种强有力的能引起惊厥的生物碱类毒素。电生理研究表明,在马钱子碱和脊髓突触后甘氨酸受体间存在特异的、竞争性相互作用。

破伤风毒素 破伤风的临床表现(如牙关紧闭,痛性肌痉挛,角弓反张)是由于破伤风杆菌(*Clostridium tetani*)在感染部位释放破伤风毒素作用的结果。现有的资料表明,该毒素的一个主要作用是阻遏脊髓和脑干中的甘氨酸抑制效应。因受毒素作用的神经元依然表现出对甘氨酸敏感,已假定神经元释放甘氨酸受到突触前阻遏。破伤风的主要临床症状,均是因为抑制性控制通路活动的减弱,从而引起运动神经元的超常活动。

甘氨酸和NMDA受体 NMDA(*N*-甲基-*D*-天冬氨酸盐)受体是一类介导脑和脊髓中兴奋性氨基酸突触传递的受体。最近,在人工培养的哺乳动物神经元上发现,很低浓度(10nmol/L)的甘氨酸就能明显地增高神经元对NMDA的反应。甘氨酸对NMDA作用的影响涉及一种对马钱子碱不敏感的甘氨酸受体,这种受体不产生氯电导的增加,因此与那种介导甘氨酸突触后抑制效应的受体很不相同。甘氨酸加强NMDA效应,主要是由于使NMDA受体的激活引起的通道开放频率的增加。由于对马钱子碱不敏感的甘氨酸结合位点和NMDA受体在中枢神经系统的区域分布相似,所以甘氨酸很有可能是NMDA受体的一种特异性调节物。这样,甘氨酸可能具有双重作用:脊髓中抑制性递质功能和对脑中NMDA受体介导的兴奋易化作用。

甘氨酸受体

^{3}H标记的马钱子碱被广泛地用于研究和纯化中枢神经系统中的甘氨酸受体。^{3}H标记的马钱子碱结合于脊髓和脑干组织的膜制备上。这一过程的特性提示它是结合到甘氨酸的突触受体复合物上。这些特性包括:高亲和性,可饱和性,与突触膜上亚细胞成分的结合率最高,结合位点的分布与内源性甘氨酸部位高度相关,^{3}H标记的马钱子碱为甘氨酸所取代。进而,双重交叉区域测定表明,马钱子碱只结合一群受体位点。

另一方面,已发现多种蛋白质修饰剂对马钱子碱和甘氨酸的结合有不同的影响,这提示,马钱子碱和甘氨酸在突触后甘氨酸受体复合物上是结合于不同位点的。已有资料表明,一些阴离子抑制马钱子碱结合的能力与它们通过被激活的运动神经元上氯离子通道的能力之间存在相互关系,这提示,马钱子碱的结合位点与氯离子通道是紧密关联的,而甘氨酸可能作用于甘氨酸识别位点。

对马钱子碱敏感的甘氨酸受体可用去垢剂溶解下来,它是一个糖蛋白,相对分子质量为250 000。用2-氨基马钱子碱琼脂糖亲和层析柱提纯得到三个多肽,相对分子质量分别为48 000、58 000、93 000,这些多肽被认为是甘氨酸受体的亚基。用马钱子碱亲和标记结果表明,颉颃剂的结合点位于48 000多肽上。有人认为48 000和58 000两条多肽形成了此受体的离子通道的内芯。93 000的多肽则是位于甘氨酸受体细胞质内的膜蛋白,其作用目前还不十分清楚。

也用^{3}H标记的氨基酸研究了甘氨酸受体。用标记甘氨酸作为配基的实验表明,其结合点的分布远比马钱子碱结合点的分布来得广泛,已见于脊上部位(如大脑皮层、海马和小脑)。这些受体可能代表了甘氨酸在NMDA受体上的调节位点。

利用甘氨酸作为抑制性递质的突触

有较好的证据表明,甘氨酸是由与交互性抑制有关的Ia中间神经元和与反馈抑制有关的闰绍细胞所分泌的递质。甘氨酸可能介导自生性抑制(Ib)及中央灰质和背根中的突触后抑制。

基于神经化学的研究结果分析,这类氨基酸在脑干的若干区域中可能是一种抑制性递质,但尚未进行明确的生理学研究。人们假设这种递质可能通过以下几种途径释放:(1)由舌咽神经至舌下运动神经元的纤维;(2)由楔状核的中间神经元;(3)由延髓

网状结构中的网状脊髓神经元;(4)由戴特斯(Deiters)核中前庭神经元的连合纤维。

有人提出,甘氨酸也可能在别处作为一种抑制性递质释放,如纹状体和黑质中的局部回路神经元,大脑额叶前部投射至下丘脑的神经元,以及视网膜中一群无长突细胞。

参考文献

Beta H(1987): Biology and structure of the mammalian glycine receptor. *Trends Neurosci* 10:113-117

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (1986): *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 5th ed. New York: Oxford University Press

Daly EC, Aprison MH(1983): Glycine. In *Handbook of Neurochemistry*, vol. 3, 2nd ed. Lathja A, ed. New York: Plenum Press

Young AB, Macdonald RL(1983): Glycine as a spinal cord neurotransmitter. In: *Handbook of the Spinal Cord*, vol 1, Davidoff RA, ed. New York: Marcel Dekker

Robert A. Davidoff

陆丽芳 译 杨雄里 校

可乐宁治疗戒断综合征

咪唑啉衍生物可乐宁,具有α2-去甲肾上腺素能激动作用,作为抗高血压药物应用已经有十年以上。最近几年,可乐宁更多地应用于精神病学治疗各种戒断综合征。在1978年,Gold及其同事观察到在慢性成瘾者中可乐宁可减轻阿片制剂的戒断综合征。阿片制剂的作用被长期认为与中枢去甲肾上腺素能功能有关,但是互相作用的解剖部位仍不清楚。在70年代,大量证据表明肾上腺素能与阿片系统的一个主要的解剖联系存在于蓝斑核,其位于桥脑被盖部背侧,约含有5万个细胞并与脑内其他核团存在着很复杂的网络联系。在灵长类脑中,这个核集聚了近一半的去甲肾上腺素能神经元和70%的去甲肾上腺素。蓝斑核的去甲肾上腺素能神经元有着致密的阿片受体分布。

1977年,Gold和他的同事假设,阿片戒断涉及蓝斑核的过度兴奋,在戒断时,它从外源性阿片的抑制中急性释放出来。此外,他们假设可乐宁可降低肾上腺素能的过度兴奋,从而减轻阿片依赖个体的戒断症状。后来,一系列临床和临床前的研究进一步证实了这个假说。

其他非临床研究中,1976年Tseng及其同事报道可乐宁使大鼠减轻阿片戒断症状,以及Aghajanian运用埋藏电极发现慢性吗啡处理的戒断动物产生蓝斑神经元的高频放电。在这种情形下,蓝斑神经元对吗啡抑制作用的耐受,仍可被可乐宁有效地抑制。亦可观察到α2-激动剂如可乐宁,甚至在阿片受体被特异性阿片颉颃剂阻断时也可使蓝斑活动正常。

广泛重复的临床研究显示了可乐宁减轻阿片戒断症状的有效性。在Gold和其合作者的最初研究中,可乐宁单剂量(5μg/kg)比安慰剂可更快和更显著地减轻美沙酮成瘾者的戒断症状。同样剂量的可乐宁对海洛因及其他合成阿片的戒断亦有效。后来的研究者重复了单一剂量的试验并发现每天1~1.5mg的可乐宁剂量可有效地减轻流泪、寒战、胃痉挛、呵欠、流涕、肌肉或关节疼痛及出汗症状。主要的副作用是口干、低血压以及镇静作用。

各种双盲研究比较了可乐宁对阿片的戒毒作用,显示可乐宁在治疗成瘾者的戒断症状中比安慰剂有效,在抑制戒断自主体征中比硫酸吗啡有效,但是对减轻主诉的不舒适症状无效。慢性海洛因滥用者的可乐宁和美沙酮戒毒均显示非常有效,但美沙酮组仍有轻度戒断症状,而可乐宁组则无。可乐宁在减轻睡眠障碍、流泪和昏厥发作方面不如美沙酮,而且可乐宁组常出现心动过缓。

新近研究者采取阿片受体颉颃剂纳洛酮或烯丙羟吗啡酮与可乐宁结合使用的方案,针对残余戒断症状和缩短戒毒时间与单独使用可乐宁相比较。这种结合使用提供了一个游离阿片自由转换到烯丙羟吗啡酮的预防方法。这本来希望可乐宁加烯丙羟吗啡酮可为没有使用阿片制剂和可能堕落为使用违禁药品的门诊戒毒者提供一种辅助治疗,然而这种结合用药在街头成瘾者治疗中被证实无很大效果。氯苯氧唑啉,另一种新的α2-激动剂,与可乐宁一样对轻度急性阿片戒断有效,且少有镇静和低血压作用。

尽管在阿片戒断中应用可乐宁的报道很多,但其首次应用于成瘾治疗是在1966年,当时是用于降低与酒精戒断治疗有关的高血压。1975年Bjorkqvist报道了一项双盲研究,接受可乐宁快速减量的中等程度酒精戒断的病人比接受安慰剂者早恢复大约一天。可乐宁的抗高血压剂量除了能降低血压之外,还能有效地减轻震颤、出汗、紧张及焦虑等戒断症状。但是可乐宁对失眠无效。后来开放的和

随机双盲对照的临床试验也显示了可乐宁对轻中度酒精戒断综合征治疗有效。在严重戒断综合征中,病人伴有明显的谵妄状态或癫痫发作,有人建议不宜使用可乐宁,因为可乐宁会掩盖临床上提示谵妄震颤发生的有用体征,而谵妄震颤则是酒精戒断中缺乏适当预防方法的严重后遗症。

在80年代初,Glassman和他的合作者开始关注是否去甲肾上腺素能机制可延用到吸烟。他们认为依赖尼古丁的人对提示中枢肾上腺素能过度兴奋的紧张和烦躁不安要进行治疗。他们假定可乐宁对蓝斑的作用及其全身降低应激的作用可促进慢性尼古丁成瘾个人的戒烟。最初应用可乐宁、三唑安定和安慰剂的开放试验与随机双盲交叉研究报道于1984年,显示可乐宁可减轻严重嗜烟者突然戒烟所致的急性戒断综合征。可乐宁和有效安慰剂三唑安定均可减轻急性戒断症状,但是人们更愿意选择可乐宁,因它减少对香烟"渴望"的作用比三唑安定更强。"渴望"被定义为全神贯注或强烈希望得到成瘾物质,它与肉体的痛苦无必然联系。假设慢性吸烟成瘾者认识到成瘾物质可减轻紧张和痛苦,而缺少这些物质会产生紧张。成瘾者认识到去甲肾上腺素能活动的少量增加将预示伴随着戒断的烦躁不安活动会进一步增强。因此,少量去甲肾上腺素能功能的增强是促使成瘾者寻找成瘾物质的信号以期能减轻即将发生的痛苦。

Glassman后来尝试用其他的α2受体激动剂如氯苯氧唑啶治疗尼古丁急性戒断症状,结果相似。最近,Glassman及其同事报道在双盲安慰剂对照情况下,用可乐宁结合行为学治疗严重嗜烟者4星期,比单独行为学治疗有效2倍。并再次表明"渴望"是最早、最顽固和最严重的香烟戒断症状,而"渴望"对可乐宁具特异性反应,从而证明可乐宁在尼古丁戒断中的有效性。

可乐宁可减轻酒精、阿片和尼古丁成瘾的戒断症状。在酒精和阿片戒断中,其作用被认为是简单地减少交感神经的输出,这是一种已知的可乐宁的药理作用。但是尼古丁戒断无交感神经过度兴奋的特征,可乐宁对"渴望"药物这一心理现象的明显作用,其解释还不清楚。药物如何改变这种"渴望",是否与阿片或酒精渴望有类似作用,仍然有待阐明。我们试图把尼古丁渴望与中枢去甲肾上腺素能活动联系起来,如果这是真实的话,那么它是作用于蓝斑,还是作用于突触后α2受体仍不清楚。

参考文献

Appel D (1987): Clonidine helps cigarette smokers stop smoking. *Am Rev Resp Dis* 135:354

Bjorkqvist SE(1975): Clonidine in alcohol withdrawal. *Acta Psychiat Scand* 52:256－263

Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP (1984): Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 226:864－866

Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raisman PS, Fleiss JL, Cooper TB, Covey LS (1988): Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 259:2863－2866

Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD: (1978): Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet* 2:599－601

Walinder J, Svensson TH(eds.) (1986): Pharmacological treatment of abstinence reactions. Clonidine: a new treatment model. *Acta Psychiat Scand* (Suppl 327)73:1－159

Randy I. Pardell, Alexandec H. Glassman
董 强 译 陈国治 端木肇夏 校

N-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)型受体

N-甲基-*D*-天冬氨酸型(NMDA)受体是最近被鉴定的众多递质受体之一,它独特的性质及其在中枢神经系统兴奋性突触传递中的广泛应用极大地影响了脑的兴奋性,并在与发育和学习相关的突触可塑性方面起重要作用。但是,当NMDA型受体被过度激活时,能引起神经毒性作用,可能与某些神经病理现象有关。

兴奋性氨基酸(EAA),主要是*L*-谷氨酸和*L*-天冬氨酸,似乎是中枢神经系统主要的兴奋性递质。EAA至少通过4种不同的受体系统介导,其中3类——NMDA型、红藻氨酸(KA)型和使君子酸(QA)型——是根据选择性激活该受体的激动剂来命名的。第4类EAA受体可能是突触前受体,它是通过2-氨基-4-膦酸基丁酸阻断以谷氨酸为递质的某些末梢的突触反应来鉴定的。NMDA受体特异性颉颃剂(如2-氨基-5-膦酸基丁酸)在估价这些受体在突触传递功能中的作用具有重要的价值。最近高效KA/QA受体颉颃剂研究的进展进一步加速了我们

对这些受体在突触传递中作用的了解。

关于NMDA受体,现在研究兴趣主要集中在它修饰突触反应所具有的独特性质上。以NMDA受体介导的兴奋性突触传递不同于经典的快速作用突触传递,含NMDA受体的突触以双重受体系统发挥作用。非NMDA[KA和(或)QA]受体使靶细胞去极化,正如在神经肌肉接头中所见到的,其去极化程度与离子梯度产生的净电动势成比例。NMDA受体在此机制的基础上又具有电压依赖性,当细胞从静息电位去极化时,NMDA诱导的电流随之增加。此外,NMDA诱导的电流在定量上与非NMDA诱导电流也不同,其持续时间长;诱导电流由Ca^{2+}、Na^+和K^+携带。由于NMDA受体的激活是电压依赖性的(由于在静息电位附近Mg^{2+}阻滞),因此,NMDA诱导的电流是再生性的,随膜电位去极化而增加,很像动作电位中的Na^+电流。初始的去极化部分解除了Mg^{2+}阻滞,使NMDA诱导电流增加,电流的增加进一步使膜电位去极化,再使电流增加。这双重受体系统赋予NMDA受体在突触传递中的独特性质,这种特性用于神经系统的时间整合、节律放电和突触可塑性等活动依赖性过程。NMDA受体允许Ca^{2+}进入的能力能把活动依赖性过程与Ca^{2+}-依赖的生化机制相联系。

NMDA受体-离子载体复合物

NMDA受体的电生理学和生物化学研究表明:NMDA受体由多重亚基组成,这些亚基间相互作用来调节由递质所调节的离子载体的通透性。NMDA受体复合物结合位点包括:(1) 神经递质位点——结合*L*-谷氨酸;(2) 变构增强剂位点——结合甘氨酸;(3) 与离子载体有关的位点——结合苯环哌啶和MK-801复合物。

L-谷氨酸所产生的NMDA受体兴奋在低浓度甘氨酸存在时大大升高。应用膜片钳技术对单离子通道的分析表明,甘氨酸浓度在1μmol/L以下时大大增加通道开放频率,但不影响电流幅度。由于这种作用是在外面向外式(outside-out)膜片钳发现的,因此,甘氨酸的作用可能不包括细胞内信使。放射配体结合实验也证实,甘氨酸与NMDA受体复合物有直接的相互作用。[^{3}H]-标记甘氨酸与NMDA-替换的*L*-[^{3}H]谷氨酸结合位点具有非常相似的区域分布,无论甘氨酸的结合位点还是谷氨酸的结合位点,都受其他配基结合的影响。这可能反映构象变化的变构调节。在活体上,甘氨酸对NMDA受体活动的调节目前还不清楚。在NMDA受体微环境中,胞外甘氨酸浓度可能比激活受体的微摩尔级更高。甘氨酸颉颃剂研究进展对鉴定甘氨酸生理作用将是重要的。

苯环己哌啶(PCP)是NMDA受体复合物的非竞争性抑制剂。酮胺、PCP和其他σ阿片肽/PCP同源物有效地阻断NMDA反应,而对KA、QA反应没有影响。PCP放射配体结合实验分析表明,PCP高亲和力结合位点至少有两群,一个是氟哌啶醇敏感的,另一个似相应于NMDA受体的。这个位点与NMDA受体结合位点分布很相似,在该位点上的结合也受谷氨酸和甘氨酸的调制。由于PCP的阻滞作用是使用-依赖性的,且谷氨酸和甘氨酸对PCP结合有刺激作用,所以认为PCP所结合的是开放的通道。与甘氨酸结合位点亚基一样,此位点在活体上的功能尚未明确。重要的是,要确定是否有内源性复合物能通过与PCP结合位点相互作用来调制NMDA受体的活动。

突触可塑性

突触可塑性和联合性学习模型的关键特征是要求有一些机制,使之能在突触前和突触后同时激活时发生变化,即所谓的Hebb突触。NMDA受体通道蛋白质复合物只有在满足以下两个条件时才有电流通过:(1) 突触前释放递质与突触后受体结合;(2) 突触后膜的去极化能使通道从电压依赖性Mg^{2+}阻滞中解脱出来。因此,NMDA受体复合物为在同一突触上满足Hebb样条件提供了分子生物学机制。在理论上,这一机制对在发育过程中建立适当纤维联系和在成年动物联合性学习形成中都是有用的。其他调制性递质(如乙酰胆碱、去甲肾上腺素)能引起脑兴奋性缓慢增加,这些物质可特异地进行逆转录提高NMDA所介导的神经连接的集合性。

在一些特异的通路,一种特异的刺激模式、通常是高频刺激能引起突触反应的持续增强,即长时程增强(LTP)。一般认为,LTP的形成是联合学习在突触上的表现。在某些通路,这种使用-依赖性突触增强效应可被NMDA颉颃剂有效地阻断,而由低频刺激引起的EPSP并不受影响。

现在有证据表明,在脑发育过程中,NMDA受体可能也介导可塑性机制。在小猫的视皮层,单眼夺视产生的眼优势的移动能被慢性施加D-AP5或酮胺阻断。同样,在用移植方法使之增加一眼的蝌蚪,把D-AP5慢性给予视神经顶盖能可逆地使视网膜-顶盖神经终末分聚。而施加NMDA似可促进终末区域间更清晰界线的形成。在发育的嗅觉系统,AP5似特异地阻滞嗅球的活动区的生长(用脱氧葡萄糖重摄取来监测),这些区域在对特异气味学习作

反应时以及对早期嗅觉学习作特异的神经行为反应时发生。因此,NMDA 受体参与发育可能是发育可塑性和学习的普遍机制。

NMDA 受体活动的病理方面

过量 NMDA 受体激活导致细胞死亡。显然,其产生机制与 NMDA 受体修饰突触传递的机制相同。过多的突触激活既由 NMDA 受体的激活而增强,又进一步使后者增强。因此,发作(痉挛)活动主要是由 NMDA 受体来维持并不值得惊奇。各种研究结果表明,NMDA 受体有强的选择性抗惊厥作用,在啮齿动物和灵长类惊厥模型上都是如此。NMDA 受体通道的电压依赖性、高电导状态及它们对 Ca^{2+} 的通透性能大大增加细胞内自由 Ca^{2+} 浓度。伴随着过量 NMDA 受体激活(如在发作时所见),随后发生的细胞内高 Ca^{2+} 浓度能导致细胞死亡。

几项最近研究提供的证据显示,由缺氧/缺血和低血糖引起的脑损伤部分是通过兴奋性氨基酸受体介导的,特别是 NMDA 受体。这样的损伤使得谷氨酸的量超过正常水平 8 倍释放到细胞间隙;如果这样的浓度持续时间超过几分钟,对神经元就产生毒性作用;如果在损伤前或在损伤后短时间内立即施加谷氨酸颉颃剂,特别是 NMDA 受体的颉颃剂,至少起到部分保护作用。

结论

对 NMDA 受体研究,重点是应用多种现代神经科学研究技术,从而有可能将分子生物学与行为可塑性联系起来。既然 NMDA 受体在脑兴奋性和可塑性方面起到关键作用,那么确定这些受体调节的机制将是重要的。随着 NMDA 受体 mRNA 探针研究的进展,可分析 NMDA 受体在转录水平上的调节,而且前受体的方法只能在翻译和翻译后水平进行分析。高亲和力和高选择性 NMDA 受体颉颃剂的应用,将进一步推进对 NMDA 受体在脑功能和行为中作用的认识。

参考文献

Cotman CW, Iversen LL (1987): Excitatory amino acids in the brain—focus on NMDA receptors. *Trends Neurosci* 10:263-265

Cotman CW, Monaghan DT, Ganong AH (1988): Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci* 11:61-80

Mayer ML, Westbrook GL (1987): The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol* 28:197-276

Barnes D (1988): NMDA receptors trigger excitement. *Science* 239:254-256

Carl W. Cotman, Daniel T. Monaghan
张道启 译 杨雄里 校

皮层定位图的重组

脑中,对视觉、听觉和本体感觉模态的感觉-知觉系统包括许多核团和皮层区。它们之间相互联系形成半等级性的信息处理顺序。每一核团或区域均按系统的型式被激活,这种型式以有序的方式与周边感受器的空间排列相关。这样,核团和皮层区代表了或映射了视觉空间、体表和声音频率(耳蜗部分)。这些正常皮层图的组织取决于自周边至初始靶区以及向之后靶区连接的有序排列,以及维持或改变系统中突触的有效性的内在机制。在未成熟的哺乳动物,通过阻断或过度刺激某些通路,改变系统中连接的相对权重,有可能重组皮层图的发育。未成熟皮层图发育的改变取决于连接的诱发生长或增强及突触选择的改变。

在成年哺乳动物,当阻断来自身体某些部分的输入后,在初级本体感觉皮层显示了最明显皮层图组构的变化。图 1 显示了两个典型本体感觉皮层组构发生改变的例子。如其他哺乳动物一样,猴皮肤感觉的主要皮层代表区,3b 区或“S-I区”的组构方式与一般哺乳类动物相同,即由内向外依次为足、腿、躯干、前臂、手和面部。其中手光滑触觉表面的代表区占据了 3b 区大部分,在此区掌垫和指(趾)光滑表面呈地域型式代表(图 1)。一种类型实验是,切断拇指及一半手光滑区皮肤传入的正中神经,来改变手的皮层代表区的激活的模式。这种处理的结果是,手代表区外侧一半大多失去正常激活传入。在损毁后即刻,在皮层的剥夺区大多数神经元不能为外周刺激所激活。然而,在几小时或几星期后,整个 3b 区中手代表区反应性可以恢复,并建立新的地域型式。被剥夺的传入的皮层,重新被激活次序是按沿去神经区手背、指 3 光滑的和掌部感受器的序列发生。在另一项产生的变化不那么剧烈的实验中,通过切断单个手指的输入,该手指的原皮层代表区即重组,并开始代表邻近手指和手掌。在这些成年动物,能被重新激活的皮层量是有限的。当手部两条神经全部切断,从而消除全部来自光滑表面的

输入后，3b 区中手代表区中相当一部分对皮肤刺激一直无反应。

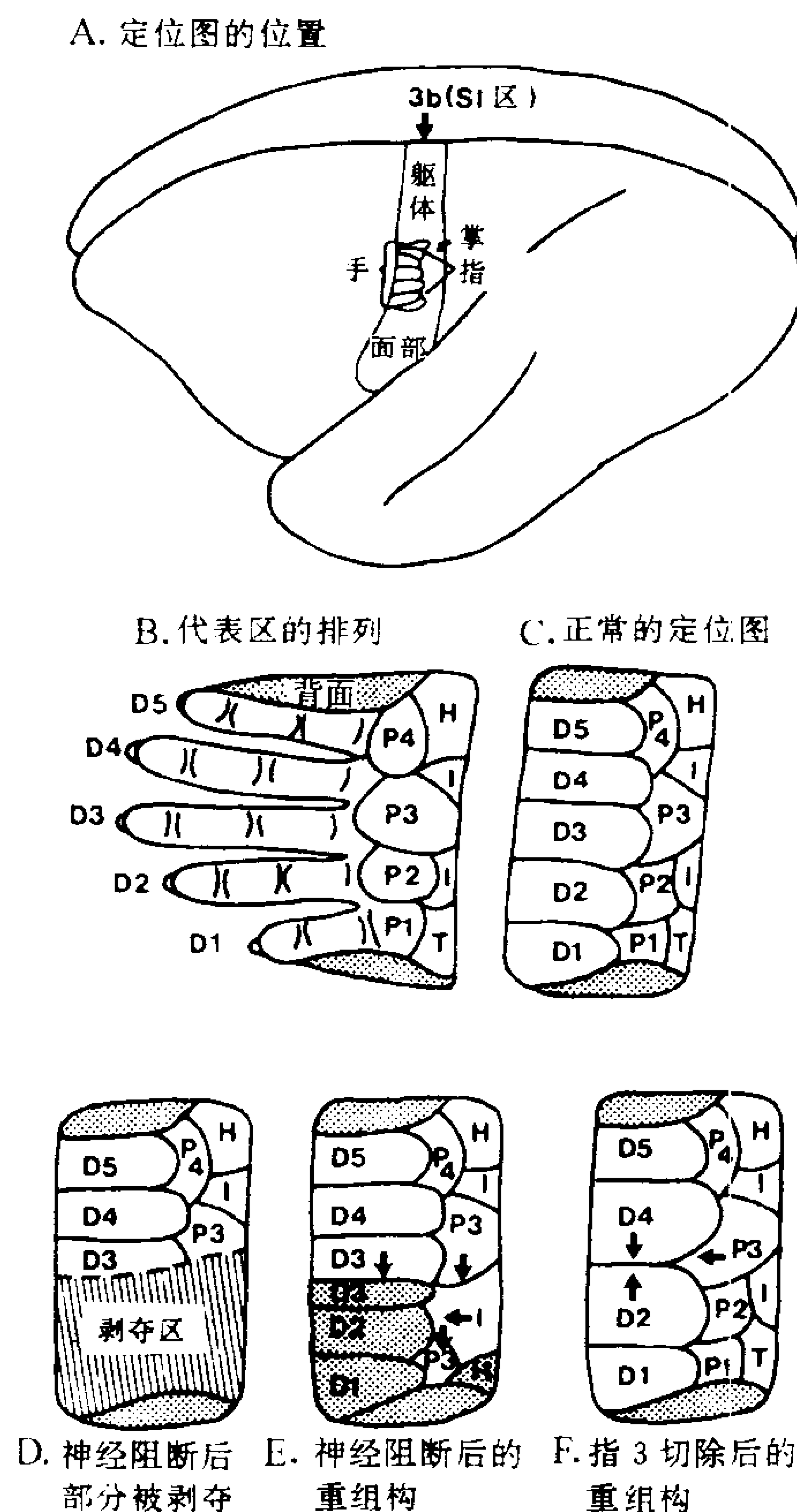


图 1 猴正中神经切断或指切除后本体感觉皮层的重构图。A. 新世界猴初级感受野即 S-I 区或 3b 筑构区的位置。3b 区中间部分大多是手代表区，指激活的皮层在掌激活皮层的喙部。B. 手表面光滑区呈地域型式分布，掌区将之作部分分割。指(D1, D2, D3, D4, D5)和掌垫(P1, P2, P3, P4)分别用数字表示。小鱼际肌垫(H)、鱼际肌垫(T)和岛垫已标出。C. 除了沿掌分割以外，代表区可见畸变。阴影表示指和手背部表面激活的皮层。D. 正中神经支配手从指 3 中间至拇指光滑表面。切断正中神经后，在 3b 区剥夺了手代表区外侧一半大部分的正常激活来源。E. 切断正中神经几星期后，被剥夺的皮层由指 1 至指 3 背表面和指 3 及掌垫光滑表面激活。箭号标明了 P3 和掌垫正常代表区扩展的方向。F. 指 3 切除后也出现被剥夺皮层的完全重新激活。正常情况下为指 3 激活的区域现为掌垫 3、指 2 和指 4 激活，其结果是扩展了手的部分代表区。

有一些证据表明，较广泛的重组可能发生在较高水平的感觉信息处理序列。最有说服力的证据来自切断部分皮层至第二体表感觉区(S-II)的实验(图 2)。在猴，S-II 区由前顶叶皮层的输入而激活，3a、3b、1 和 2 区都含有皮肤感受器和深部感受器有序的代表区，它们均投射至 S-II。当把所有这些代表区损毁后，将使 S-II 区永久性失活。但是若只有手代表区被损，将只影响 S-II 区的手区，在短时间失活作用后，这一手区变得对身体其他部位的传入有反应，所有 S-II 区又可全部被激活。3b 区这样大比例的部分失活后不会出现完全的重新激活。

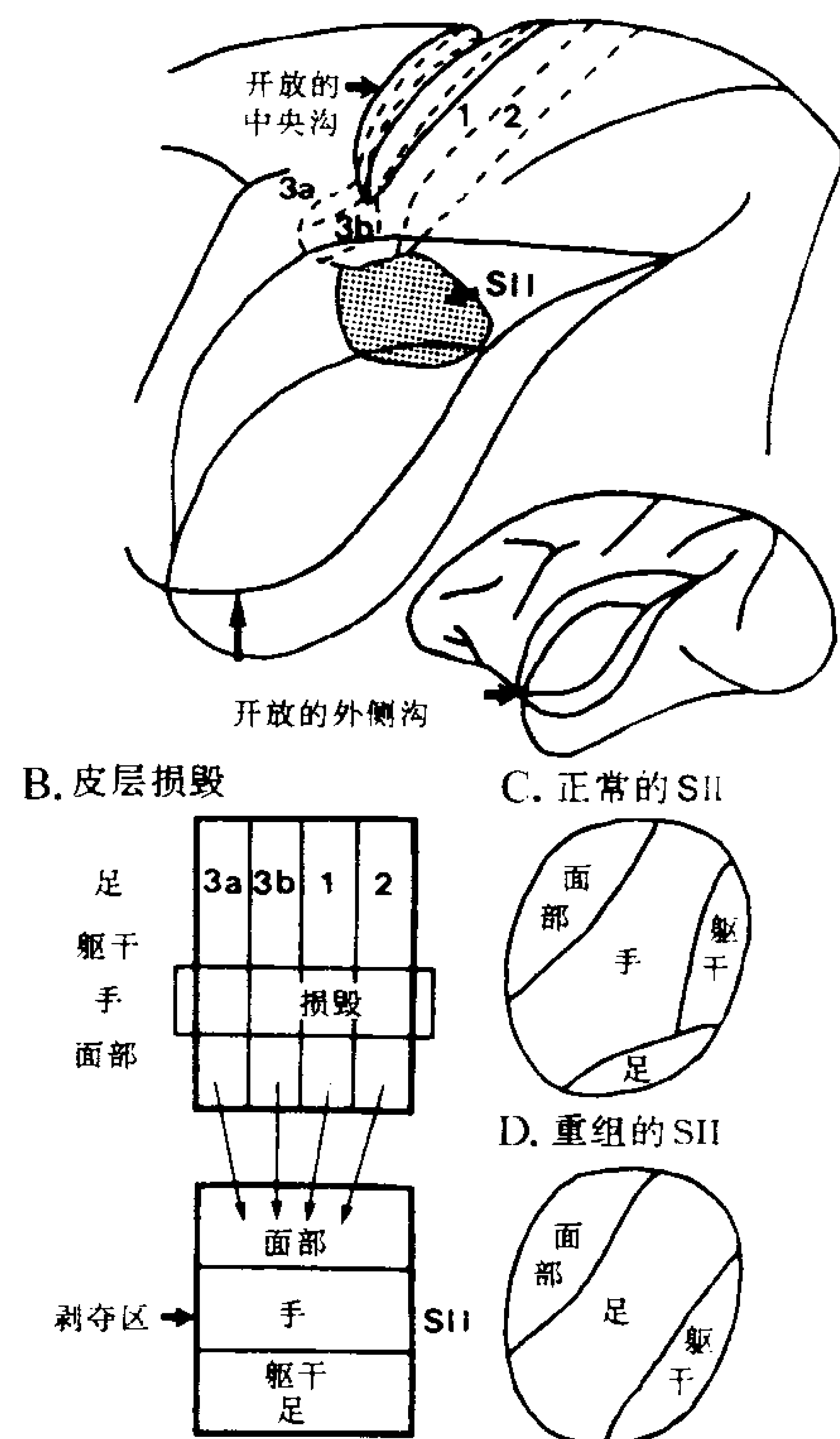


图 2 阻断前顶叶皮层输入使得部分失活后第二本体感觉区(S-II)发生重组。A. 猕猴前顶叶皮层 3a、3b、1 和 2 筑构区和外侧沟上缘的 S-II 的位置。B. 3a, 3b, 1 和 2 区形成了深部和躯体体表感受器平行的代表区。所有 4 个区域都投射至 S-II，这是 S-II 躯体单一代表区形成的基础。在 3a, 3b, 1 和 2 区毁损手代表区，剥夺了 S-II 手区正常激活的来源。结果，包含有大部分手区的正常 S-II 的组构(C)发生改变(D)，大部分手区由足激活。

这些实验显示，高级中枢的重组构更广泛。很清楚，重组发生在皮层水平。重组可能发生在每个感觉系统的所有水平，也可发生在其他系统如运动系统。毫无疑问，在半等级性系统中任一水平上的定位图反应了发生在传入前几级中枢或该中枢内在的变化。

重组也发生在发育中的皮层。在发育系统研究重组的一种方法是,确定周围感受器输入在遗传上产生的变化如何改变中枢代表区。例如在暹罗猫,因为遗传性眼内色素的减少,视网膜神经节细胞的一部分轴突长入脑的错误一侧,其结果是视觉系统的中枢结构由来自对侧眼的较大的异常输入所激活。在有些暹罗猫亚种,来自错投纤维的信息组入视皮层中扩大并重组的视网膜地域性定位图,而在另一些亚种异常输入却被抑制。这种差异可能与纤维错投的程度有关,如果错投太多,便不可能发生重组。

研究感觉重组图的另一途径是实验性消除感觉输入。例如,在出生后早期摘除一眼可改变初级视皮层组构。在正常猴,来自两眼的输入在视皮层分布非常精细。视皮层中为一眼输入激活的神经元形成约 500~600μm 宽的一系列条带,这些带为另一眼激活细胞组成的同样宽度的带所分开。如果一眼在发育早期被摘除,在成年后来自留下眼的输入可驱动整个初级视皮层神经元。如果在成年时一眼被摘除,那么会导致皮层的某些区域其神经元不为留下眼的输入所激活。通过手术切断体感或听觉到丘脑的输入,也会使发育中皮层定位图产生剧烈的变化,如果在发育中手术进行得足够早,正常瞬变性视觉传入可保留或扩展,正常情况下只对体表和听觉刺激产生反应的皮层未能对视觉刺激有反应。这些研究支持下述结论:发育中的定位图比成年时更具有可塑性,重组既可与连接的改变有关,也取决于突触的有效性变化。

定位图重组的机制还不清楚。但成年发生紊乱后的重激活不能归因于轴突生长,因为在成年期似不会有轴突生长,且变化时间进程又很迅速。反之,研究者认为,预先存在的连接具有效性的变化可能介导重组。这样的变化可以以多种方式发生,包括初始的抑制释放和随后的基于活动的突触选择。在幼年期紊乱后,轴突生长和轴突回缩反应正常过程的中断,可能在皮层定位图重组构中起附加作用。例如,在猴的未成熟的初级视皮层,从两眼来的传入纤维最初广泛重叠,通过轴突分支的回缩过程而分开。早期摘除一眼中断了分支的回缩,留下的眼保持其正常瞬变性广泛的连接。

定位图的重组具有重要的功能意义。在感受器使用和激活型式的变化之后出现的重组与知觉能力和运动技巧的改变有关。最后,脑或周围神经损伤后发生的重组可能介导功能的恢复。

参考文献

Kaas JH, Merzenich MM, Killackey HP(1983): The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Ann Rev Neurosci* 6:325-356

Kaas JH, Guillery RW(1973): The transfer of abnormal visual field representations from the dorsal lateral geniculate nucleus to the visual field in Siamese cats. *Brain Res* 59:61-95

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S(1977): Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil Trans R Soc Lond* B., 278:377-409

Frost DO, Metin C (1985): Induction of functional retinal projections to the somatosensory system. *Nature* 317:162-164

Jon H. Kaas, Preston E. Garraghty
张道启 译 杨雄里 校

发作性睡病

请保护自己免于不合时宜的过度睡眠。

——Samuel Johnson

发作性睡病是 Gelineau 在 1880 年首次予以描述的。它曾长期被归类于原发性精神病,而现已认为是一种器质性睡眠障碍,并成为睡眠/觉醒分离现象的典型样本,表现为一种状态的组分(快速眼动睡眠,即 REM 睡眠)存在于另一种状态(觉醒)中。

这是一种相对常见的疾病,发生率为 0.09%,至少有 250 000 美国人受累。它具有明确的遗传因素,98%发作性睡病患者带有 *HLA-DR2/DQw1* 基因(普通人群中少于 60%)。这一相关性存在于黑人、高加索人和东方人中,是目前所知 HLA 相关疾病中联系最紧密的。患者兄弟姊妹中罹患此病的可能性增加 60 倍。此症也出现在猫、狗、马和公牛中。

尽管绝大多数病例是“特发性”的,但仍有极少数“症状性”发作性睡病发生于间脑、下丘脑和脑干病变的患者中。

从儿童早期到老年期(3~72 岁)均可发病,但常见于青少年和成人早期。在一段相对短暂的进展期之后,症状趋于稳定,但极少完全缓解。

症状

首发症状为白天过度睡眠,有无法预计和控制的持续数秒至数分钟的发作,常出现于不适宜的场

合，尤其是环境刺激减少的期间，如阅读、看电视、骑自行车、驾驶车辆或听课开会时。这些睡眠发作偶可被增强的刺激所阻制，但常不可抗拒。发作初起时可伴复视和视物模糊。在过度睡眠周期里，只要一段短时间的小睡(10～30min)就可以使精神振作。一段小睡即可恢复精神的表现在发作性睡病中较其他白天过度睡眠性疾病更具特征性。

伴随症状包括：猝倒、入睡前幻觉和睡眠麻痹。猝倒出现于65%～70%发作性睡病患者，表现为突然的肌张力丧失，常由情绪激动诱发，如大哭、发怒、兴奋、高兴或惊讶(猝倒应与僵住症、紧张型精神分裂症的"蜡样屈曲"相区别)。猝倒的肌无力可以是完全性的，以致跌倒或被迫坐下；更常见的无力是较轻微和局限的，如面部松垂、言语含糊或更局限于肢端；通常持续数秒，亦可长至数分钟而进入明显的睡眠发作。这些反复发作的肌无力可被误认为是短暂性脑缺血发作。猝倒中出现的梦境有时被错误地解释为传统性幻觉，误认为是精神病的表现。

睡眠麻痹，是发作性睡病患者从REM睡眠中(通常是从梦中)醒来时发生的全身麻痹，仅呼吸和眼球运动不受影响，见于15%～34%的病例。它可持续数秒至数分钟，使患者极为恐惧。

入睡前(hypnagogic，睡眠起始时)和醒前(hypnopompic，觉醒过程中)幻觉可见于12%～50%病例。这些幻觉极为生动，常是觉醒和睡眠转换时出现的恶梦，偶伴全身麻痹、压迫感和恐惧感。这些幻觉比一般的梦更可怕，因为这种梦境是从真实的(醒着的)环境中而来，区分现实与梦境很困难。睡眠麻痹的出现更可加重恐惧。不到半数(14%～42%)的发作性睡病患者出现所有四种症状：睡眠发作、猝倒、入睡前幻觉和睡眠麻痹。

在36%～63%发作性睡病患者所产生的自动行为，是指患者在看似清醒的情况下出现的同时存在或迅速转换的觉醒和睡眠现象。觉醒过程中出现"微小睡眠发作"，导致一些异常的延续和复杂的行为——如无意识地长途驾驶，做不恰当的陈述，写古怪的句子，甚或进商店行窃。这些自动行为的发作有时被误诊为部分复杂性癫痫或精神性神游症。

除了过度睡眠外，半数发作性睡病患者夜间睡眠易被频繁的无法解释的觉醒打断，并随年龄增长而增多。

所有这些表现有时可出现于非发作性睡病患者中，尤其是在睡眠剥夺时期。一些常用语，如"笑得腿发软"、"气得说不出话来"、"吓瘫了"和"笑得在地上打滚"，无疑都是指正常人由情绪引起的肌无力。

这些症状导致重要的社会经济的后果，尤其是在工作场所发生时。在操纵机器或驾驶汽车时入睡是可能引致灾祸的严重问题。在发作性睡病患者中近半数曾在驾车时入睡，1/3的人曾发生与睡眠相关的车祸。它还是搅乱家庭内部关系的一个主要的社会心理问题。这种无情的白天睡眠常导致易怒烦躁，被家人和上司认为是懒惰、抑郁或回避行为。幻觉和自动行为可导致原发性精神病的错误诊断。

病理生理学

我们的生活是在三种状态中度过的：觉醒、睡眠和非REM睡眠。正常情况下，这些状态在预期的时间里独立出现。发作性睡病的病理生理学基础造成这些状态的界限控制削弱。尽管发作性睡病患者24h的总睡眠时间与其他人相似，但对REM和非REM睡眠的起止控制发生障碍，从而可部分解释其夜间睡眠零碎和白天觉醒状态下的突然睡眠。此外，病人有明确的睡眠各阶段分离。正常情况下，REM睡眠的所有表现(做梦、麻痹、眼动)只在REM睡眠期一齐出现。然而在发作性睡病患者中，做梦和麻痹可在觉醒状态下独立出现。猝倒和睡眠麻痹只表明，与REM睡眠相关的张力减低(麻痹)孤立而不恰当地干扰或持续进入到觉醒状态。入睡前幻觉是在觉醒状态下出现的REM睡眠相关性梦境。自动行为是当非REM睡眠在觉醒状态下发生或两者迅速转换时出现。

觉醒/睡眠分离状态的概念也可解释其他睡眠障碍的表现，如梦游/梦惊(在慢波睡眠中出现的无意识的觉醒状态)和REM睡眠行为障碍(做梦时不出现REM睡眠性麻痹，从而可以"从梦中起来行动"。)

现已明了，在神经系统中没有控制觉醒状态、REM睡眠和非REM睡眠的特异区域。虽然脑桥的散在区域已被证实与REM睡眠的表现有关，如蓝斑周围与肌张力降低、前庭核与快速眼动的产生有关，但这些区域对REM睡眠出现所起的作用既不充分也非必需。觉醒、REM和非REM状态的组分无疑是由极其复杂的现象所募集和协调组合起来的，涉及神经轴的许多水平。

诊断

发作性睡病的诊断由病史怀疑而来。鉴于治疗的性质和持续时间，客观的睡眠实验室诊断是绝对必要的。首先应作整夜的多相睡眠图研究(polysomnographic study)，以明确夜间睡眠的质量和数量。然后进行一项多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test)，即在早晨自发觉醒以后每两小时

给予一次 20min 的小睡机会,共 5 次,用多相睡眠图监测,即可得出睡眠启动的平均时间。休息良好的成年人正常的入睡时间平均为 15min 左右。发作性睡病者一般入睡不超过 5min,并常在白天的小睡中至少出现 2 次 REM 睡眠,这在正常人中极罕见。

鉴别诊断

白天过度睡眠的主诉是非特异性的,可在许多不同疾病时表现,包括原发性中枢神经性嗜眠症(非 REM 发作性睡病)、睡眠呼吸暂停(中枢性或阻塞性)、睡眠中周期性动作(夜间肌阵挛)、长睡眠者的慢性睡眠剥夺、抑郁症和潜在的疾病状态如甲状腺功能减退。尽管完整的病史和体格检查是需要的,但正规的通宵多相睡眠图和多次睡眠潜伏期试验对于确诊是必不可少的。发作性睡病的症状是间歇性的(睡眠发作、猝倒、自动行为),偶尔可归因于痫性活动。发作性睡病和癫痫没有关系。

治疗

苯丙胺(硫酸右旋苯丙胺)、哌醋甲酯、苯异妥英和氯苯咪吲哚等兴奋剂对治疗过度嗜睡症状常很奏效,可能是它们对网状激活系统所产生的激活作用。兴奋剂对猝倒、入睡前幻觉和睡眠麻痹作用很小。这些伴随症状对三环类抗抑郁剂(TCA)如丙咪嗪、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)和抗胆碱能药物有反应。TCA 和 MAOI 的效果不是由于它们的抗抑郁作用,而是由于抑制了 REM 睡眠。另一种 REM 睡眠抑制剂氯压定也可能有效。γ-羟丁酸(近来美国已不用)对控制猝倒很有效。

非药物治疗包括有计划地定时小睡。研究证明,白天小睡与白天不小睡相比,小睡可使病情改善。与雇员们的密切合作关系是需要的,因为控制工作环境和计划对雇主和雇工双方都是有益的。轮班工作对于发作性睡病患者是无法忍受的,应予避免。

美国发作性睡病协会和支持者们能给病人及其家庭以有价值的帮助。

未来的方向

发作性睡病是一项性质实验,它对睡眠的性质及其控制提供无法估价的宝贵信息。遗传标记的确定是其中的一座里程碑。人们尚需要确定与遗传易感性共同作用于疾病发展过程的因素。该病症状易出现于青春期的倾向提示了激素影响的问题。神经递质或其他介质(亲神经因子、淋巴因子如白细胞介素-1、神经肽)异常的潜在作用正在研究之中。一所发作性睡病的大脑库已在密执安大学建立,将提供必需的解剖和病理的相互联系。

此外,仔细研究各种药物对发作性睡病的睡眠和觉醒状态的作用,将从药理学上对状态的控制和觉醒—睡眠周期进行调控提供有用的信息。

总之,发作性睡病是一个相对常见的、遗传决定的疾病,易于诊断,并有明确有效的治疗潜能。对发作性睡病的病理生理学研究将极大地丰富我们对于控制觉醒、REM 睡眠和非 REM 睡眠的知识。

参考文献

Narcolepsy. *Sleep*(1986)9:99-290

Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, eds. (1976): *Narcolepsy*. New York: Spectrum

Parkes JD (1985): *Sleep and Its Disorders*. Philadelphia: WB Saunders

Kryger M. Dement W, Roth T(1988): *The Principles and Pracitce of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders

Mark W. Mahowald, Carlos H. Schenck
俞 菁 译 陈国治 徐 斌 校

有髓神经纤维的形状

脊椎动物的外周有髓纤维直径约 2~22μm,这么细小的纤维其形状鉴别需依赖显微观测前的标本制备技术。在合适的生理溶液中,从神经中剥离出的神经纤维,在其结间的整段一般似为圆柱形,对于直径为 20μm 的较粗纤维,其郎飞结节间段长约 2mm。应用特殊的显微观察技术,可以在活体的某些小神经中观察到较大的有髓纤维,其中的纤维也呈圆柱形。

为了观察确定神经纤维形状的纤维内部精细结构成分,必须使用电子显微镜(EM)。在 EM 标本制备过程中,戊二醛是最常用的固定液。但是,在纤维精细结构得到完好保存的同时,用戊二醛固定会使纤维的形状产生明显的改变。在横断面上,髓鞘呈现出不同严重程度的折叠、嵌齿形或细圆齿状。甚至当应用特殊程序处理,诸如通过内膜间隙灌流或切开周围鞘膜以保证固定液迅速进入,或仔细调节钙水平和渗透条件时,仍会残留一些纤维鞘的角棱。这些偏离圆形的情况系从在结近旁区见到的嵌齿分化而来。紧靠郎飞结 20~40μm 长的结旁区常常出现从轻微至中度的肿胀。在结旁区的髓鞘中也可见

纵向的深皱折。

冰冻替代技术为估定纤维形状和精细结构提供了另一种方法。通过两种方法使神经在低温下迅速冷冻，或浸入用液氮降低到 -150℃ 的异戊烯或氟利昂-12(F-12)溶液里，或迅速与被降至接近液氮温度的银或铜块接触。冰冻组织放入替代液里(通常是乙醇和锇混合液)，在 -60℃ 情况下保存数天和数星期以上。在这段时间内，固定液逐渐并以分层方式进入组织，结果在替代过程中纤维形状保持了下来并在组织标本进一步制备过程中保持不变。这样制备的标本比用戊二醛固定更接近圆形。在结旁区嵌齿仍保持原状，而节发生收缩，说明这是纤维真实的特征。

结间段纤维之所以一般呈圆柱形，可能与细胞骨架的细胞器，特别是其中的微管和神经细丝有关。这些细胞器一般呈轴向排列，且从它们表面长出线丝状旁支或交叉支，这种排列可能用来在空间上安置轴突内的微管和神经细丝。除此之外，冰冻断裂标本显示出在细胞骨架细胞器间的空隙内充满颗粒状物质。这些物质能在固定前从纤维中抽提出，它们似为可溶性蛋白质。也存在由肌动蛋白组成的一些较小微丝，但一般在轴突的外段。通常认为此位置与纤维形状无直接关系。

在轴向细胞器中，一般认为神经细丝在维持纤维形状中是最重要的。有几方面的论据表明这一点，其中最具说服力的是：纤维大小与其含有神经细丝的数量密切相关。在细的再生性轴索里，神经细丝很少，在成熟过程中，随着纤维形状的增粗，神经细丝数量增加。在结部，轴突直径缩得相当小(只有结间区直径的 1/3～1/4)，只有少许神经细丝存在。而用 IDPN(β、β′-iminoproprionitrile)处理的动物神经，IDPN 引起纤维远端部分神经细丝数量减少，纤维的直径则相应减小。

用 K. Porter 及其同事引入的临界点干燥技术固定后制备的神经纤维中，似乎横向连接神经细丝与微管的侧支和侧桥显示得非常清楚。这样处理过的纤维，应用高压 EM 可以看到侧向互联的网格样网络，这些网络不仅连接微管和神经细丝，而且还连接轴突中所有细胞器，如线粒体、内质网、微丝和轴突膜。这种网络连接构成的总体图案称为微梁网(MTL)。MTL 的一个重要特征是，在网格间隙较少见到颗粒物质和可溶性蛋白质，只含有一些小的溶质，如铁、糖和氨基酸。然而，最近有证据表明，MTL 的这种外观可能是由于在临界点干燥过程中尚存少量水，以及构成颗粒物质的可溶性蛋白质随机地结合到正常存在的相互连接上(即线丝状侧支或横桥)所致。这就留下一个根本性的问题：这种相互连接是否在维持纤维形状上起作用？

通过对纤维易变形状所发生变化(称为串珠)的深入了解可以更好地认识纤维形状的问题。这可用以下方法来揭示：对新鲜分离的神经根或神经，或在位神经上施加中度的牵拉，然后在拉力持续存在情况下迅速在接近 -150℃ 低温下冷冻，再把神经作冰冻替代。在无牵拉的情况下这样处理的纤维，从纵切面上看是圆柱形的，有平行管壁的髓鞘(图 1A)。当对神经根或神经作中度牵拉，然后迅速冷冻和冰冻替代时，沿结间长度看到一系列波状体肿胀和收缩，即出现串珠(图 1B)。在横断面上串珠收缩部位轴突横截面积可以降至其正常面积的 5%，在收缩部位见到微管和神经细丝紧紧挤在一起。这些细胞器轮廓的总和估计约相当于纤维 5% 的横截面积。这意味着留给其他轴突成分的串珠收缩部位就只剩下极小的空间。正常情况下存在于纤维中的轴质液和可溶性蛋白质成分，从收缩部位被推向近旁的非收缩区或扩张区。对纤维可溶性蛋白质标记的放射性自显影研究显示，在扩张区放射性微粒增加，而在收缩区极为少见，这证明所标记的蛋白质从收缩区向非收缩区转移。

收缩区的髓鞘直径也比扩张区小得多，因此，该区髓鞘体积也减小。然而，整个横断面测量显示，髓鞘厚度和其片层数以及层次间距并没有改变。这样来看，一部分髓磷脂以及很可能髓鞘其他成分一定是沿纵轴从收缩区移至串珠状纤维的近旁非收缩区。

关于串珠状收缩机制目前只是一种推测。最可能的解释是：在轴突膜下发现集结有胞影蛋白(α-血影蛋白)，当适宜刺激触发激活主要也是位于外部区域的肌动蛋白，使之与胞影蛋白相互作用，从而引发轴突收缩。

诱发串珠并不需要过度牵拉，这是因为当肢体全部扩展，其在位神经迅速冷冻进行冰冻替代时，在肢体神经纤维上也见到串珠，除此之外，串珠状纤维见于在位迅速冷冻的脊髓背柱纤维，而该部位并未受到牵拉。

还有别的什么因素可启动串珠形变化以及串珠与神经功能之间有何关系，均有待确定。不管怎样，看到串珠样形式的收缩表明，纤维形状能为动态的机制所改变，而非由一种固定的刚性骨架所决定的。

参考文献

Bridgeman P (1987): Structure of cytoplasm as re-

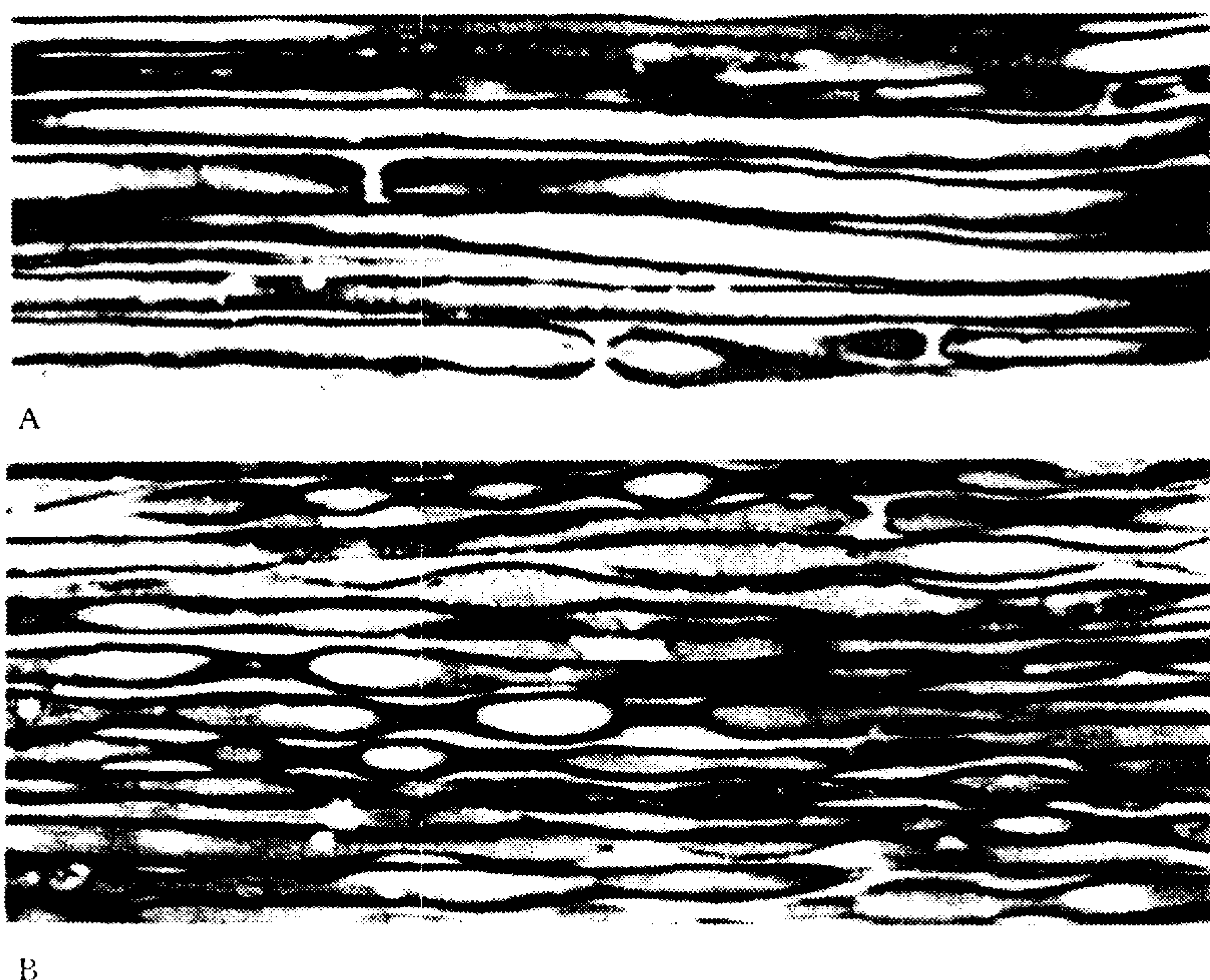


图 1 猫未牵拉神经在快速冷冻和冰冻替代处理后的纵切面图。A. 纤维有平行、深染的髓鞘，在郎飞结处中断。B. 受牵拉的神经快速冰冻和冰冻替代处理后的纵切面。可见一系列结间交替的收缩区和非收缩区(或扩张区)，即串珠。在整个断面上，清晰的小亮区是曾为冰晶所占据的区域。

vealed by modern electron microscopy techniques. *TINS* 10:321－325

Landon DN, Hall S (1976): The myelinated nerve fiber. In: *The Peripheral Nerve*. Landon DN, ed. New York: John Wiley and Sons

Ochs S, Jersild RA Jr(1987): Cytoskeletal organelles and myelin structure of beaded nerve fibers. *Neuroscience* 22:1041－1056

Sidney Ochs

张道启 译 杨雄里 校

扫视

扫视是改变视线的快速眼动，它是所有眼球运动中最快的。人们在浏览这一页时，会产生多次间隔固定的扫视运动，在间隔期获得文字信息。扫视的特征是有一固定的轨迹：一个快速的初始加速，随之是平滑的减速，把眼球带至一个新的眶内位置。最大速度在扫视中途获得。加速相和减速相是相当平滑的，以致在精确的单次扫视记录中两者几乎不能区分(图 1)。其最大速度和幅度间不变的直接关系是扫视所特有的，这一点不同于其他慢速的各式眼球运动(如平滑跟随运动和眼转向运动)。扫视速度在正常情况下不能随意控制，但可为眨眼、疲劳、注意力分散、药物或疾病所减慢。在黑暗中扫视速度较日光下慢约 10%。在猴和人，扫视幅度可达 90°视角，最大速度达 700°/s(视角指眼球围绕其中心旋转的弧度)。在日常生活中，大部分扫视的幅度小于 25°，时程短于 60ms。

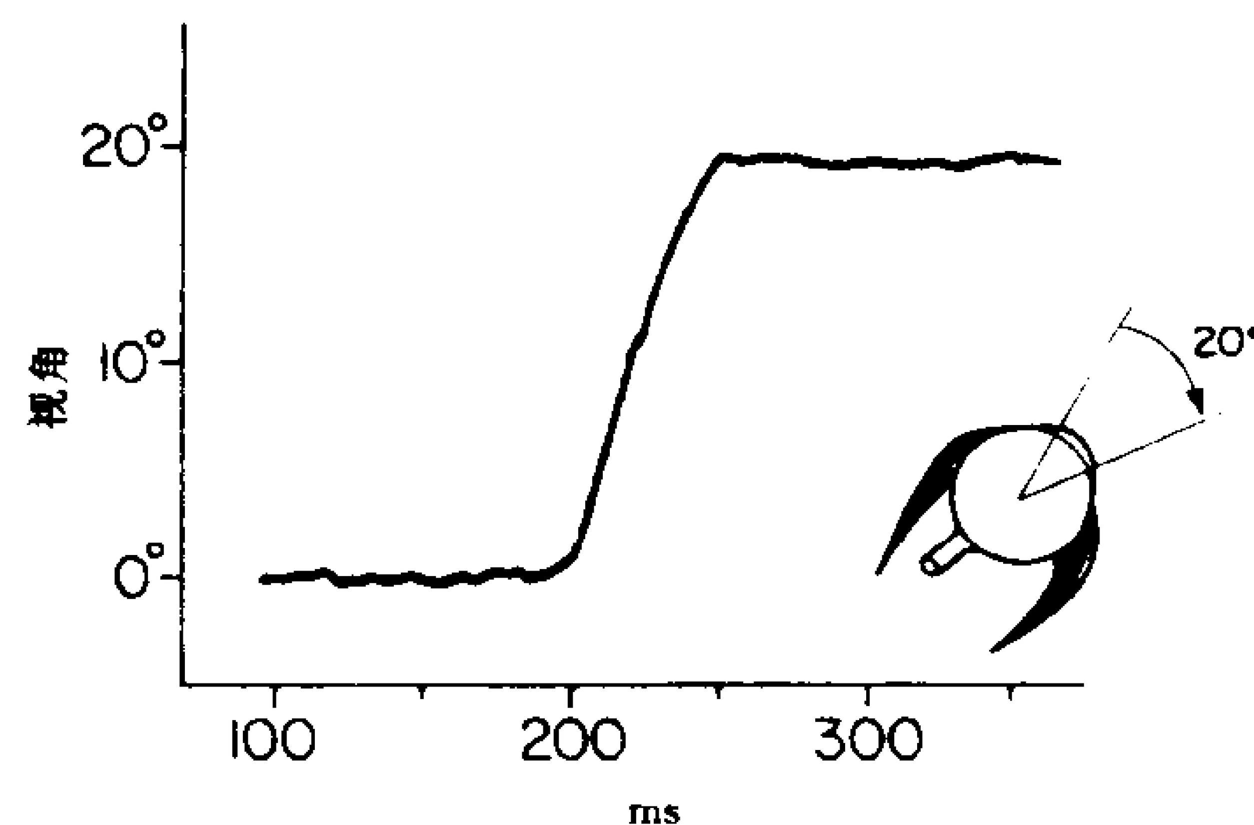


图 1 一个使眼球运动20°视角的扫视的波形。

扫视可以是随意或非随意的，其范围很广，从身

体和头部运动时为使视觉世界稳定而产生的一些原始性的反射(如前庭震颤、眼球震颤的快速复位相等),直至在头部静止时有意识产生的主动扫视运动。在有中央凹和相当程度双视野重叠的前视性的哺乳动物,扫视最发达。在纷繁的视觉环境中,灵长类在一秒钟内可产生几次扫视,其间隔约为200ms,此间隔不可能再减小。这些共轭性运动确保所选择的视觉目标依次为每侧视网膜中视锐度最高的相应区域(中央凹)所注视。因此视觉信息的加工是快速、精确和立体的。无中央凹的哺乳类,如兔,具有侧置的眼睛和全景视野,偶尔也产生小的扫视运动,但这通常与其身体或头的朝向有关。

扫视(saccade)这个术语源于法语动词 *saquer*,意思为急速拉马缰绳。这种运动既快又短,在执行期间无法有意识去改变,故已称为"弹射式",如同一颗子弹或炮弹,在初始最大的加速后其轨迹似乎是被动决定的。虽然扫视对于视觉反馈调节而言太快了,但它还是处于眼动神经系统的连续控制之下,因而它不是真正意义上的弹射式的。在扫视中,视觉输入通常是模糊的和不连贯的,而且被介于其中的注视停顿期的稳定的视网膜象所"遮蔽"或抹掉。

眼动系统在几个方面不同于骨骼肌运动系统。首先,六条眼外肌运作的是由眼球及其内含物的粘弹性特征所决定的固定负载。眼外肌虽有肌梭,但不存在牵张反射。而且,眼球围绕单一的"关节"——眼球球心转动,因而不存在一对颉颃肌同时收缩。肌肉的张力由中枢控制的动眼神经元的高频放电所决定。在扫视过程中,某一肌肉特定的收缩力产生一个可预测的、能重复的眼球角度的变化,伴随以其颉颃肌(或肌群)的交互抑制。两眼的共轭运动要求合适的抑制性和兴奋性信号越过脑干中线,使动眼核同步活动,从而产生协同的肌肉动作。眼肌纤维包括大部分目前已知的存在于骨骼肌中的纤维类型。在灵长类,主要为非疲劳性的快肌,这些纤维在扫视的快速收缩时产生爆发性动作电位,凝视时在放电频率与眼的位置间有一精确的关系。快肌和较少量的慢张力性纤维对稳定的眼球位置的维持可能都有作用。

动眼神经元作用

早在对扫视作力学分析前,已确定了眼球运动要求:(1)在运动开始时有一个强有力的肌肉收缩,以克服眼眶组织对眼球滞性拖曳;(2)在注视时有一个恒定的肌肉收缩以对抗弹性恢复力,从而保持眼球稳定在眶内的新的位置上。引发肌肉收缩和运动所需的运动神经元的爆发式放电称为脉冲式支配,而伴有平稳性肌肉收缩的紧张性神经元活动称之为阶梯式支配。因此产生一次扫视所需要的控制信号是一种脉冲-阶梯式支配,即相变式脉冲控制眼球运动速度,而紧张性阶梯信号控制眼球位置。在眼球运动过程中,记录单个运动神经元的放电活动证实了脉冲-阶梯模式的存在。不仅对扫视是如此,对所有的眼动亦然,当眼睛直视前方,动眼神经元的放电频率较高而规则,但频率因神经元而异。在最佳方向的扫视发生前5~8ms(最佳方向'on'方向,即神经元所支配的肌肉牵拉方向),神经元放电频率以一种强烈相变型爆发的方式增加。其时程与扫视的时程和振幅直接相关。在扫视完成时,放电频率稳定在一个新的紧张性水平上,与眼球的新位置十分精细地匹配,这种放电模式示于图2。在向相反方向即"off"方向的扫视中,运动神经元被抑制,处于一种低水平的与新的眼球稳态位置相匹配的紧张性放电。假如眼球沿"off"方向充分地偏离,神经元可能处于紧张性静息的状态。放电频率和眼球位置关系的斜率随不同的动眼神经元而异。同样,神经元被募集而进入紧张性放电状态的眼球位置阈值也是不同的。

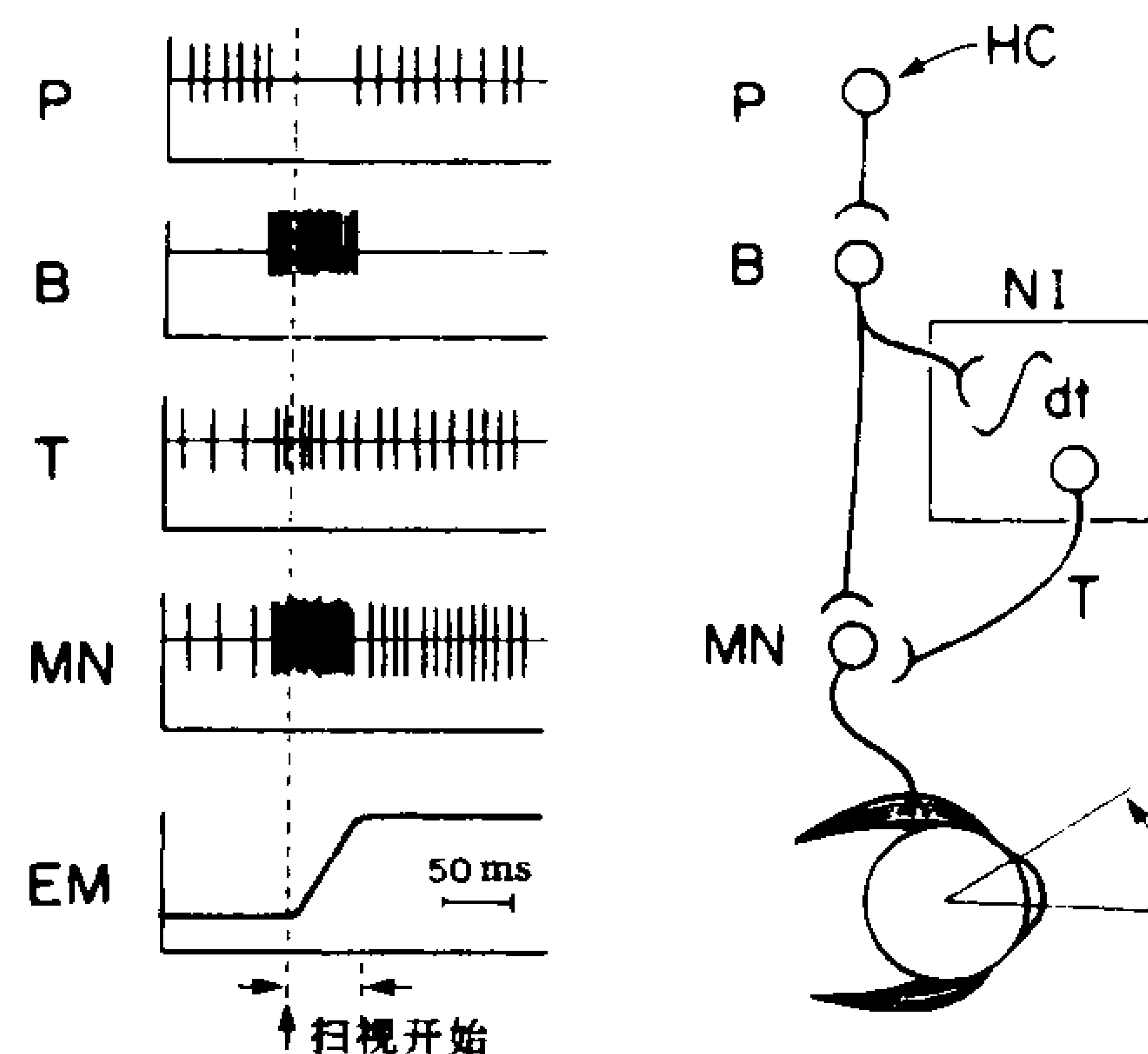


图2 脑干前级运动神经元活动与运动神经元(MN)的"脉冲-阶梯"放电关系的简略图。暂停性细胞(P)恰在运动前被更高级的中枢(HC)抑制,从而让爆发式细胞(B)产生脉冲。脉冲经一个神经整合器(NI)整合以提供在紧张性细胞(T)中观察到的阶梯变化。爆发式细胞和紧张性细胞汇集到运动神经元上,导致扫视的眼球运动(EM)。

脑干控制机制

在对动眼神经元输入的研究中,发现在脑桥和中脑有几种前级运动细胞,主要有暂停性细胞(P)、爆发式细胞(B)和紧张性细胞(T)。B细胞在扫视前开始高频放电;P细胞在注视时处于紧张性活动中,恰在扫视前停止放电;T细胞在扫视发生后,即

改变其稳态放电水平,以达到一个与新的眼球位置成比例的频率。对细胞相对定时和频率放电的细致研究表明,这三种细胞与运动神经元的行为都是有因果关系的(图 2)。人们假设 B 细胞在注视时的静息状态是来自 P 细胞的紧张性抑制的结果;恰在扫视前,一个更高级的中枢抑制了 P 细胞,从而使 B 细胞去抑制,B 细胞在扫视发生前 4～10ms 开始放电,并在扫视期间持续放电。因此,B 细胞提供了脉冲-阶梯模式中的脉冲给运动神经元;B 细胞的放电也被特异的回路所整合,使 T 细胞放电频率发生变化;这个信号也汇集到运动神经元上,作为脉冲-阶梯模式中的阶梯性指令。在注视过程中,从理论上讲,P 细胞阻止 B 细胞产生多余的放电,避免引起不需要的眼球震荡(如扫视痉挛和震颤)。

对神经递质的研究提示:几种兴奋性和抑制性氨基酸(天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸)在前运动通路中起作用。

脑干中的各种临床上与扫视功能障碍有关的前运动神经元,即 P、B 和 T 细胞,在解剖学上均已定位。产生水平扫视的区域在 PPRF(旁中央脑桥网状结构),而产生垂直方向扫视的区域在中脑喙部(riMLF:外侧束的喙部间质核)。PPRF 的单侧损伤使向同侧方向的扫视消失,双侧 PPRF 损伤使所有快速水平眼动都消失。riMLF 的双侧损伤导致失去所有垂直方向扫视;外侧和尾部的 PPRF 的双侧损伤,严重地干扰了各个方向的运动,包括震颤的复位相。所有的这些损伤似对慢眼运动均无影响。

高级控制中枢

在扫视编程中大量的高级控制中枢的精确作用尚不清楚。在小脑、上丘、黑质和丘脑的层间核中都有在放电模式与扫视时间上锁定的单个神经元。在灵长类,视觉引导的扫视的输入主要经由纹状皮层和前纹状皮层而接收。假如目标对于动物而言是有意义的(例如已被记忆或识别的目标),在后顶叶皮层中,有些细胞的放电与对视标的扫视有关联。前额叶的辅助运动区中细胞的扫视放电对行为状态或视觉刺激的依赖性不大明显,可以先于运动几百毫秒。对这些皮层和皮层下的细胞直接进行电刺激,产生眼球扫视运动,并把视线转向该细胞的在视野中限定的方位即"运动野"。每个细胞都有其专一的"运动野"。上丘和前额叶的第八区为视觉引导性扫视提供表观上的平行通路,两者都直接投射到 PPRF。上丘和第八区的联合损伤使对被视目标的随意扫视产生严重而永久性的损失;而单独受损伤时,仅产生暂时性缺失。有些证据表明在没有纹状皮层的输入时,上丘能为视觉引导性扫视提供足够的视觉输入。大范围纹状皮层损伤的病人,对出现在对侧视野的目标有时能产生扫视,尽管他们并不能有意识地感知目标位置("盲视")。很明显,这种重复性、双侧性的中枢表达解释了为什么单个高级控制区的病变可能只影响扫视的速度、频率或准确性,而没有彻底地消除扫视眼动。

我们简要地综述了许多研究者运用单细胞记录、系统分析和新的解剖学追踪技术等强有力的方法获得的证据,这些方法的综合产生了若干眼动控制系统的精巧模型,这些模型需要通过在脑干、皮层下和皮层部位之间建立精确的关系来加以完善。

参考文献

Leigh JR, Zee DS (1983): *The Neurology of Eye Movement*. (Contemporary Neurology series; 23). Philadelphia: F. A. Davis

Freund HJ, Büttner U, Cohen B, Noth J, eds. (1986): *The Oculomotor and Skeletalmotor Systems: Differences and Similarities*. (*Progress in Brain Research Vol* 64). Amsterdam: Elsevier

Fuchs AF, Kaneko CRS, Scudder CA (1985): Brainstem Control of Saccadic Eye Movements. In: *The Annual Rev. of Neuroscience*, Vol. 8, Cowan WM, Shooter EM, Stevens CF, Thompson RF, eds. Palo Alto, Calif.: Annual Reviews

Robinson DA (1964): The mechanics of human saccadic eye movement. *J Physiol* (*Lond*.) 174: 245 - 264

Barbara A. Brooks

杜久林 译 杨雄里 校

同源框和神经系统发育

同源框(homeobox)是一段约有 180 个碱基对(bp)的 DNA 序列,它编码约由 60 个氨基酸残基组成的一段蛋白质域,又称同源域(homeodomain)。同源框基因最初是指几个不同基因所共有的一段同源序列,这些基因都与果蝇的体节分节过程及节段特异性有关。

含有同源框的基因在两个水平上影响神经系统发育。一方面它们参与规定果蝇的体节编制及神经系统的分节部分;另一方面,含有同源框的基因能控

制某些不具分节特征的神经细胞的特性。含有同源框的基因也存在于其他有机体，如人类及其他脊椎动物，提示它们在这些有机体的发育中也具有重要作用。

果蝇同源框基因的结构与功能

目前已知果蝇中有25种不同的含有同源框的基因。图1显示的是其中一种称为触须足(*Antp*)基因的结构。不同基因所编码的同源域的氨基酸序列保守性从92%(*Antp* 和 *infra-abdominal*-2 相比)到33%(*Antp* 和 *gooseberry*-BSH9 相比)不等。这些基因的同源域以外部分几乎没有同源性。根据突变表型的不同，可将同源框基因分为两大类：体节基因和同源基因(homeotic genes)。前者负责规定胚胎中体节的数量和编制，后者负责特化这些体节的正确特性，两者在决定不同细胞的命运方面都具有重要作用。大部分同源基因中都含有同源框，而体节基因中只有少部分才含有同源框。

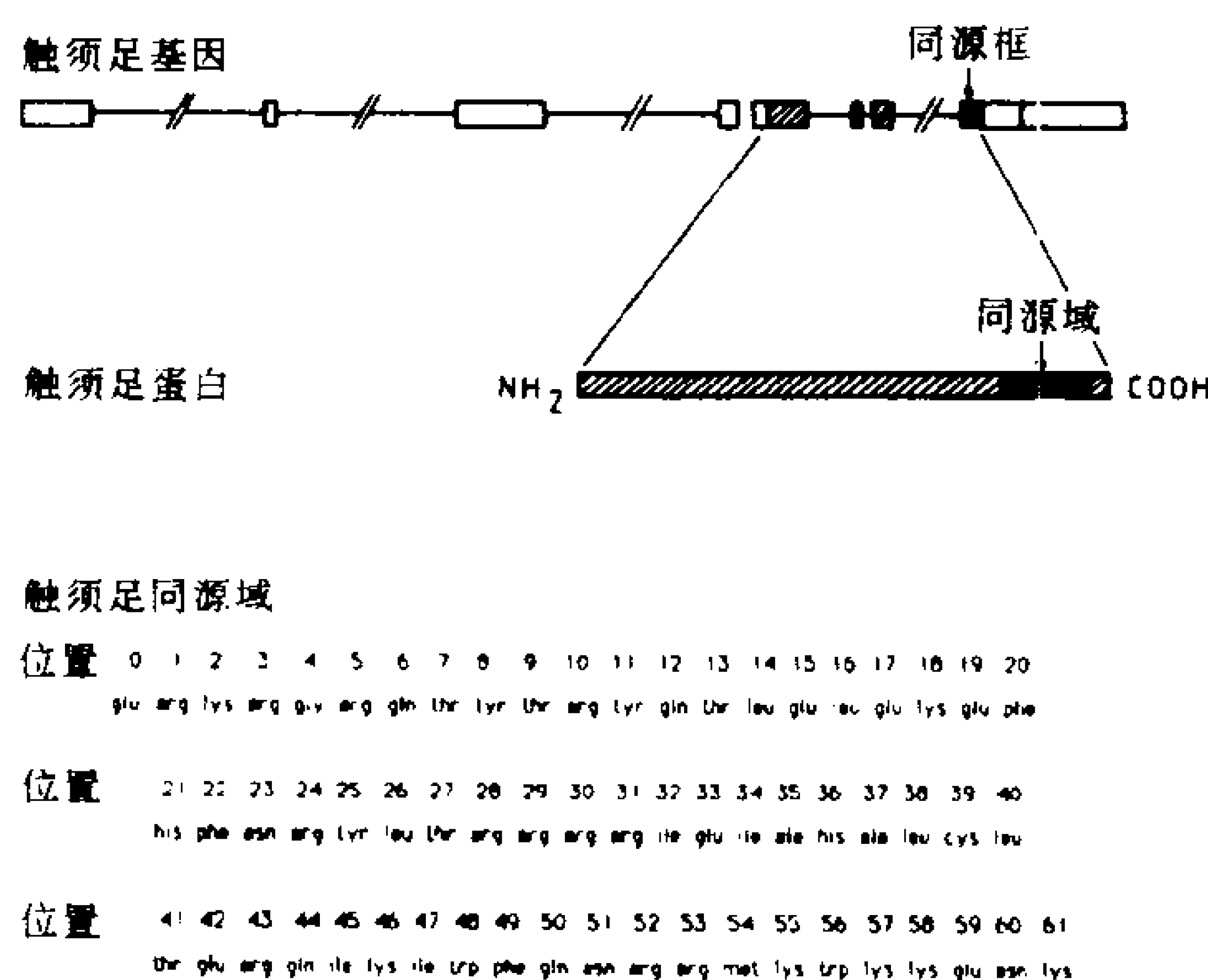


图1 *Antp* 基因的结构和同源框的位置 *Antp* 基因的长度大于100kb，图中的方块代表它的8个外显子，它们由内含子隔离开(细线代表内含子，内含子的大小没有按实际比例画)。斜线区代表蛋白质编码域。同源框(黑框)是位于第8个外显子中的一段由186bp组成的高度保守的DNA序列，由它编码位于Antp蛋白羧基端附近的同源域。图的下部是同源域的氨基酸序列。在过去的几年中发现，不同哺乳动物中的一些调节转录的蛋白质也含有同源域，这更强有力地支持了前面提到的模型，即含有同源域的蛋白质是以转录调节子的方式来影响细胞命运的。

通过序列比较分析发现，同源域与某些细菌及酵母蛋白质中的DNA结合域具有同源性。两种酵母蛋白质，MATa1 和 MATa2，也参与决定细胞命运。MATa2能抑制一种具有α-配对特性的基因产物的合成，二者都能抑制单倍体基因。这种抑制发生于mRNA转录水平，似乎与MAT蛋白特异结合于调节基因附近的DNA序列有关。根据这些序列和生物学功能方面的相似性已建立起如下模型：即含有同源域的蛋白质通过与果蝇中某些特异的DNA序列结合，进而调节那些能编码与细胞命运有关的功能蛋白质的基因转录活性而发挥其影响细胞命运的功能。许多方面的证据支持这个模型：第一，所有已被检测的含有同源域的蛋白质都是细胞核抗原；第二，在缺乏特异的同源框基因的突变胚胎中，通过原位杂交和β-半乳糖苷酶融合技术，观察到其他基因表达型式的改变；第三，由遗传工程菌产生的含有同源域的蛋白质，在体外实验中能结合某些特异的DNA序列。然而，要获得支持这种模型的更直接的证据，尚需直接分析含有同源域的蛋白质在体内、体外调节转录的能力及其调节特性和DNA结合特性之间的相互关系。

果蝇神经系统中的同源框

神经系统中的节段确定 同源基因在标明果蝇表皮结构的体节特性方面是必需的。例如：超双胸基因(*Ultrabithorax*, *Ubx*)同其他同源基因一起负责规定果蝇第5副节和第6副节的特性(胸2后节段至腹1前节段，简写为T2p～A1a)。影响 *Ubx* 表达型的可调节突变，如双胸基因(*bithorax*, *bx*)和前双胸基因(*anterobithorax*, *abx*)突变，减少了 *Ubx* 在T3a表皮层的表达，使T3a转变为T2a。利用X线诱导有丝分裂重组在野生型个体中产生 *Ubx* 缺陷型(*Ubx*)$^{-}$细胞克隆的方法，也表明各细胞的特性显然由其基因型决定，而不是由其他细胞的影响决定的。

昆虫的分节现象并不仅局限于表皮层，中枢神经系统(CNS)和肌肉组织也是明显分节的，幼虫和成虫都有不同的节段特异的特化现象。利用节段特异的分子标志物(如Antp蛋白和某些外显子特异的抗原标志分子)，在胚胎、幼虫、成虫的CNS中都可看到节段转化，它们是某种 *Ubx* 功能的突变体。由此可见，同源基因也能决定CNS中的节段特性。

同源基因是否以自主方式在CNS中发挥特化节段特性的作用？尽管CNS没有像在表皮层那样作克隆分析，但一些迹象支持这种观点。首先，分子分析表明在表皮层和CNS的相关节段都有同源基因产物表达。其次，有些突变以不同方式影响表皮层和相应的CNS区域，如 *abx* 和 *bx* 突变都可使T3a表皮层转化为T2a表皮层，但只有 *abx* 突变才能使CNS发生相应的转化。因此，*Ubx* 参与了CNS的节段确定，而且CNS中某些区域的节段特性不依赖于相应表皮层的节段特性。第三，影响 *Ubx* 表达的一些突变只有部分作用，即并非所有个体都发生相应的转化。在那些发生转化的个体中，成虫CNS

中的转化和幼虫或成虫表皮层中的转化并不相关。

同源框和神经元确定 已知同源基因和分节基因在CNS的某些区域能影响分节过程,而在这些区域之外的部分CNS细胞中,几个同源基因和分节基因也能以节段性的重复方式表达,提示它们在特化这些不依赖节段特性的细胞特性方面具有一定作用,这种作用在分节基因(*fushi tarazu*, *ftz*)中得到证明。

昆虫胚胎CNS主要起源于分节重复排列的神经母细胞,不同节段中的神经母细胞略有不同。神经母细胞从未分化的腹侧外胚层细胞发育而来,每个神经母细胞向背侧芽出形成一个固定的神经节母细胞系(ganglion mother cell, GMC)。每个神经母细胞的特性取决于它形成时所处的位置,而每一GMC的特性取决于它的神经母细胞亲代的特性,以及它在那个神经母细胞的细胞家系树中所处的位置。每个GMC再分裂一次产生一对最初相同的神经元;每个神经元的最终命运由它们之间的相互作用而定。这样,细胞系及细胞-细胞之间的相互作用决定了每半节中250个不同神经元各自独特的基因表达型式。

在胚胎CNS中,两个含有同源框的配对控制(pair-rule)节段基因 *ftz* 和偶数缺失基因(*even skipped*, *eve*)在节段发生过程中,先以两节段周期的方式作早期表达,然后再以分节重复方式短暂表达。一些表达这两个基因的CNS细胞已被分别鉴定出来。例如,在被称为RP1和RP2的一对姐妹神经元中能表达 *ftz* 基因,其中RP2的表达量高于RP1。但是,*eve* 只在RP2中表达,在RP1中不表达。在CNS缺乏 *ftz* 表达的突变胚胎中,RP1神经元能正常形成,但RP2的轴突形态有所改变,同时有部分RP2转化成RP1。像RP1一样,转化了的RP2细胞不再表达 *eve*。由此可见,*ftz* 是特化RP2特性并使之与RP1有所不同所必需的,其作用方式或者是促进负责RP2轴突投射基因的表达,或者是抑制负责RP1轴突投射基因的表达。

尽管ftz的这种促转化作用很明显,但它在神经元确定中的作用却是十分复杂的。目前已知至少有4种其他神经元也能表达ftz蛋白,但在突变胚胎中,这4种神经元在轴突形态或 *eve* 表达水平方面都无明显改变。这里有几种可能的解释:(1)ftz在这些细胞中的表达过剩,它或者不起作用,或者其功能被其他基因产物所取代;(2)ftz蛋白可能调节这些细胞中与轴突形态无关的基因;(3)ftz蛋白虽被合成,但它只有与其他分子发生相互作用或经过翻译后的修饰才能被激活。最近发现,两个对分节没有作用、唯一已知作用是影响神经发育的基因(*cut* 和 *rough*)也含有同源框。*cut* 基因能在表皮感觉器官中表达,并为确定这些细胞特性所必需,缺少 *cut* 时则它们发育成为声音反应器官(chordotonal organ)。*rough* 基因能影响眼的发育,其具体作用尚有待阐明。

最近在一种不分节的线虫(*C. elegans*)中,也发现有与含有同源框基因类似的基因,这些基因能决定神经细胞的特征。

脊椎动物中含有同源框的基因

同源框基因在脊椎动物中的存在提示它们对脊椎动物也有重要作用。在蛙的一个基因中,其同源框内60个氨基酸中的59个其编码序列与 *Antp* 的相同,但在同源框之外,这两个基因却无明显的同源性。脊椎动物中的同源框基因可能也像它们在果蝇和酵母中的类似物一样,也具有特化细胞命运的功能。但它们是像RP2中的 *ftz* 那样直接特化细胞类型,还是像同源基因那样特化一组细胞所共有的某些特性,目前还不清楚。到现在为止,对脊椎动物同源框基因的研究大部分集中于探讨它们的结构和表达。在多数情况下,它们的表达仅局限于特定区域或特定的细胞类型(有时包括神经组织);而在有些情况下,它们也与早期分化有关,如视黄酸诱导的小鼠F9细胞的分化。然而,要阐明同源框基因在脊椎动物中的更具体的作用,还有待于能发现突变动物*,或者利用离体和在体方法,分析它们可能有的功能——对其他基因的转录调控。

参考文献

Doe CQ, Hiromi Y, Gehring WH, Goodman CS (1988): Expression and function of the segmentation gene *fushi tarazu* during *Drosophila* neurogenesis. *Science* 239:170 - 175

Gehring WJ (1987): Homeoboxes in the study of development. *Science* 236:1245 - 1252

Levine M, Hoey T (1988): Homeobox proteins as sequence-specific transcription factors. *Cell* 55:537 - 540

Teugels E, Ghysen A (1985): Domains of action of *bithorax* genes in *Drosophila* central nervous system. *Nature* 314:558 - 561

Cahir J. O'Kane, Walter J. Gehring

* 译者注:脊椎动物同源框基因的有关资料,读者还可参阅文献,如 Ingraham HA, Albert VR, Chen R et

al. *Annu. Rev. Physiol*. 1990 52:773 - 791

傅 红 译 陈宜张 校

自传记忆

自传记忆由一系列关于自身经历的记忆所组成。对于绝大多数研究者来说,这些记忆来自个人的经历,必须伴随有现象学感觉(phenomenological sense)。根据目前对记忆的理论划分,自传记忆属长期记忆而不是短时记忆或工作记忆,属陈述性记忆而不是程序性记忆,属情景(episodic)记忆而不是语义(semantic)记忆。关于自传记忆的一致接受的定义有待于进一步研究。

自传记忆的研究历史

神经学以外的对自传记忆的研究有两个主要的历史渊源人物,即 Galton 和 Freud。在上世纪向本世纪过渡的年代里,Galton 搜寻了他自己的自传记忆,希望描述它们的内容并对其进行定量研究。他使用词汇及场所来暗示他的记忆。他得出的结论是:他的记忆在数量上不仅有限,而且太显露以至不能加以报告。Galton 也开始对自传记忆的意象成分(imagery component)进行了研究。Freud 对自传记忆的内容进行过一系列广泛深入的研究,他使用这些记忆作为其治疗技术的基本资料。相反,实验心理学极大地忽视了这一课题,认为这一课题太难以至不能用严密方式加以研究。直到 70 年代情况才发生了变化。我们目前关于自传记忆的知识水平反映了这一历史。开拓性研究结合描述性研究,并借助复杂的记忆研究的实验室技术及模式,正试图勾划出这一长期被忽视的现象的基本轮廓。

自传记忆的时间分布

如果人们被要求回忆他们生活中发生过的事情,被回忆起来的事件在最近 20 年的分布明显地减少,整个分布可以用一个幂函数(其指数为 - 0.8 左右)很好地加以描述,也可以用一个双曲线函数来描述,但不是一个指数的、对数的或线性衰减式的分布。对年龄在 20～70 岁的人来说,所有报告出来的记忆的平均年龄约为一年。不过,对年龄在 35 岁以上的人来说,存在一个显著的回忆,他们对在 15～25 岁期间的记忆比从他们生命中最近 20 年的单调递减函数推算出来的记忆要多。对于所有年龄层次的人来说,对生命早年的记忆显著地减少,这一现象称为儿童性遗忘。

自传记忆的精确性

要确定自传记忆的精确度仍然是困难的。自传记忆的失真已经得到了证实,但失真的程度很难定量。我们经常不知道生活中的事件在记忆中最初编码的精确度如何。而且,虽然没有清楚的证据表明自传记忆或多或少地比其他类型的记忆更精确,但是,人们有种现象学感觉,认为对他们生活中事件的记忆是真实和精确的,即使事实并非如此。一些已发表的工作表明,正常成人有时会相信所发生的事件与客观事实不相符。在用记日记的对照实验中,人们非常有可能地把实验者虚构的、似乎有道理的记忆认为是他们自己记忆,而忘记了他们生活中发生的真实事件。因此,自传记忆的精确程度,一般地或在特定情况下,仍然是一个有争论的问题,尤其是在目击者认证(eyewitness testimony)的可靠性方面。

自传记忆的组织方式

在广泛研究的基础上,Linton 于 1986 年注意到,自传记忆存在等级结构。最抽象水平上的自传记忆是关于心境基调(mood tone,例如正的或负的)和活动主题(theme,例如与恋人的交往)的记忆;其次水平上的自传记忆是关于延伸(extendure),即关于较小的、时间上更确定的主题的记忆,例如"当我生活在……地方的时候,……";第三级水平上的自传记忆是关于事件和情景的记忆,这是绝大多数认知心理学研究的对象,也是临床上检测得最多的自传记忆;最低水平上的自传记忆是关于因素(element)和细节(detail)的记忆。Linton 注意到随着时间的流逝,最低水平上的自传记忆逐渐消失,而最抽象水平的自传记忆被留下来。

对自传记忆再现的研究表明,这种记忆是相对可改变的(flexible),它不是沿时间轴上的固定顺序来组织的。事实上,现在有很好的证据表明,事件顺序而非时间推移本身,是自传记忆的时间组织基础,即人们是以公务的或私人的事件的方式,而不是以日历时间的方式来安排他们的生活。这一发现与对逆行性遗忘的记忆岛(island of memory)的观察是一致的。当然,其他形式的组织方式必须使信息能有效地再现。对那些能引起特定事件记忆再现的暗示物的研究表明,人们典型地试图重新构造事件的一般性来龙去脉,然后根据有关活动、目的、参加的人及时间的知识来鉴别事件的因素。自传记忆的等级组织结构(Linton 的分类就是一例)也有助于记忆的再现。

自传记忆的损害

自传记忆对脑损伤非常敏感。因此,自传记忆

的丧失是许多形式的记忆损伤的一个症状。现在还不清楚,这是否是由于某一些特别机制,或是仅仅由于自传记忆是对那些只发生过一次的事件的记忆,因而了解得不多。不过,自传记忆丧失是阿尔茨海默病、脑内损伤、额叶损伤和科尔萨科夫(Korsakoff)症病人的主要问题,也是新近接受过电休克治疗的病人的主要问题。这种丧失不仅表现在对已经贮存的信息的丧失,而且表现在对真实及自我的感觉的丧失。不同的诊断可以鉴定不同类型的丧失。额叶损伤的病人非常有可能产生对毫无道理的、不曾发生的事件的记忆;科尔萨科夫症病人有可能表现出周期性的逆行性遗忘,且持续得比其他病人要长,这种遗忘并非是由于发病前的学习不够;脑内损伤病人或电休克治疗的病人在脑损伤发生后紧接着的一个时期内典型地出现大量的自传记忆。

参考文献

Conway MA (in press): *Aspects of Autobiographical Memory*. Milton Keynes: Open University Press

Linton M (1986): Ways of searching and the contents of memory. In DC Rubin, ed., *Autobiographical Memory*. New York: Cambridge University Press

Loftus E (1979): *Eyewitness Testimony*. Cambridge: Harvard University Press

Rubin DC, ed. (1986): *Autobiographical Memory*. New York: Cambridge University Press

David C. Rubin

李葆明　译　陈国治　校

肌醇脂(磷脂酰肌醇)与神经功能

生物化学和药理学

肌醇磷脂(磷酸肌醇)在细胞膜中的含量不多,但在受体介导的细胞功能和活性调节中却起着重要作用。磷脂酰肌醇(PtdIns)由胞苷二磷酸(CDP)-甘油二酯和肌醇合成。磷酸肌醇(PI)可进一步磷酸化为多磷酸肌醇类的磷脂酰肌醇-4-磷酸(PtdIns4P)和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸[PtdIns(4,5)P_2]两种形式。多磷酸肌醇是激酶依次作用于PtdIns形成的。磷酸酶和激酶一起组成一个交换系统,通过此系统,多磷酸肌醇的磷酸单脂可迅速标记上[^{32}P]-ATP(图1)。

磷酸肌醇可被磷酸二酯酶(如磷脂酶C)分解成肌醇磷酸和二酰甘油。激动剂-受体复合物可通过鸟苷酸结合蛋白(这仍待证实)激活磷酸肌醇特异的磷脂酶C。另外,钙也可直接激活磷酸肌醇磷脂酶C,它不同于受体-鸟苷酸活化的磷脂酶。尽管其他的磷酸肌醇也可被水解,但这两种磷脂酶似乎都优先水解PtdIns(4,5)P_2。PtdIns(4,5)P_2水解为胞内第二信使1,2-二酰甘油(1,2-DG)和肌醇-1,4,5-三磷酸[Ins(1,4,5)P_3],这两种信使组成了磷酸肌醇级联放大的分叉通路。

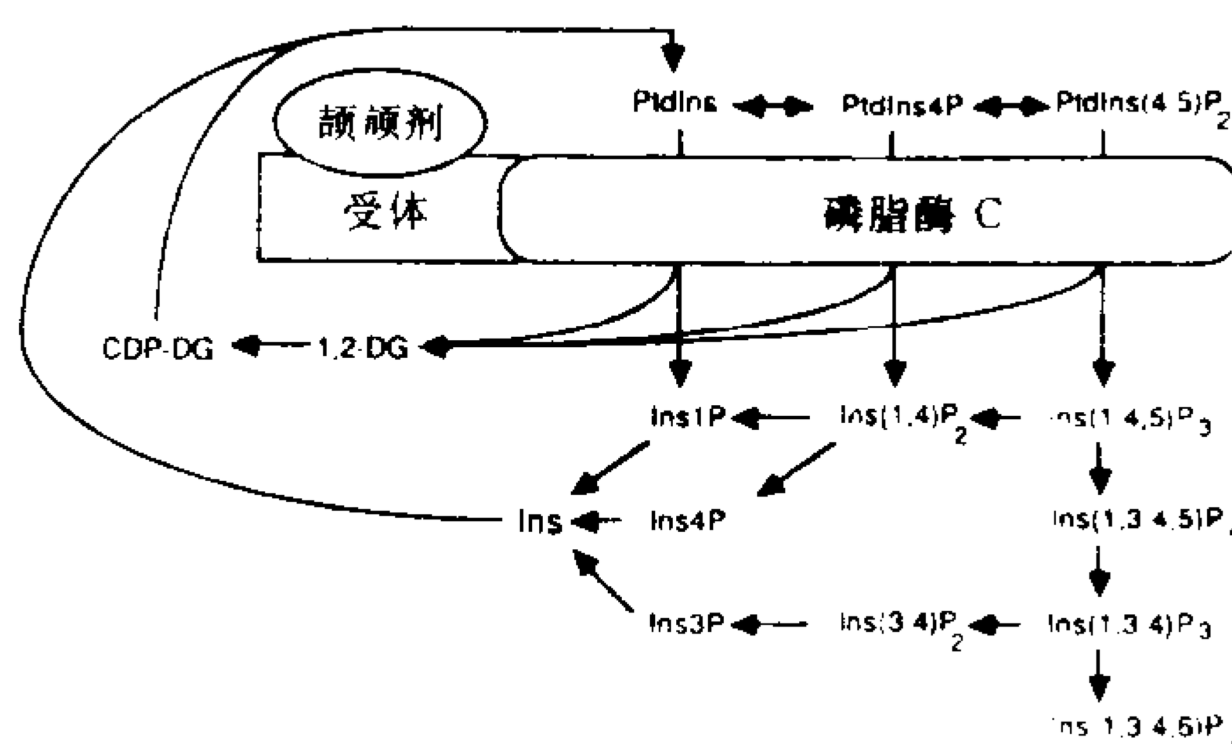


图1　肌醇磷脂代谢。磷脂酰肌醇(PtdIns)、磷脂酰肌醇-4-磷酸(PtdIns4P)或磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PtdIns(4,5)P_2)水解分别形成1,2-二酰甘油(1,2-DG)和肌醇-1,4或-1,4,5-磷酸。肌醇磷酸可进一步被激酶和磷酸酶(通过锂敏感的单磷酸酶)代谢成肌醇。1,2-DG磷酸化成磷脂酸,与CTP偶联,然后与肌醇重新合成PtdIns,PtdIns可逆地磷酸化为PtdIns4P和PtdIns(4,5)P_2。

1,2-DG激活磷脂-Ca^{2+}依赖的蛋白激酶如蛋白激酶C(PKC)。佛波醇酯(PE)可模拟1,2-DG的作用,因而是阐明PKC作用的有用工具药。Ins(1,4,5)P_3可释放细胞内(尤其是内质网)储存的钙。它诱导的细胞内钙增加,可激活钙依赖的蛋白激酶和(或)其他钙激活途径。这两个级联放大通路的作用有时协同,有时颉颃。Ins(1,4,5)P_3可进一步被细胞内激酶和磷酸酶代谢掉(图1)。肌醇多磷酸的代谢和功能是一个进展迅速的研究领域,通过研究有可能揭示出这些磷酸化物的多种作用。

锂是肌醇单磷酸酶的非竞争性抑制剂,可作为研究肌醇磷脂水解的实验工具药。在[^{3}H]-肌醇掺入到磷脂酰肌醇后,可测定[^{3}H]-肌醇磷酸的含量。无锂时,释放的肌醇磷酸可迅速脱磷酸并重新结合成新的磷酸肌醇。这项技术可用来测量所有肌醇磷脂的水解。高效液相色谱(HPLC)技术显示,在不同的测定条件下,InsIP、Ins(1,4)P_2或Ins(1,4,5)P_3可优先释放。

磷脂酰肌醇的水解也参与花生四烯酸(前列腺素和白三烯的脂肪酸前体)的释放。肌醇磷脂富含

花生四烯酸和硬脂酸。在一些组织,磷酸肌醇水解形成的1,2-DG可被二酰甘油脂酶水解形成花生四烯酸和单酰甘油。花生四烯酸也可通过受体激活的磷脂酶A的作用而被释放。通过类似1,2-DG的机制,花生四烯酸本身也可激活PKC。

很多神经递质和激素的受体可激活神经组织内磷酸肌醇的水解。这些受体包括:毒蕈碱型(M_1)受体、α-肾上腺素(α_1)受体、谷氨酸(鹅膏蕈氨酸)受体、5-羟色胺($5HT_2$)受体、组胺(H_1)受体、多巴胺和肽类(P物质、血管升压素和血管紧张素)受体。在锂存在的条件下,受体和去极化刺激引起的[^3H]-肌醇的积累和^{32}Pi掺入,可在脑薄片、组织匀浆和亚细胞成分(突触体)中显示出来。然而,在打碎的细胞制备物中,几乎没有受体刺激的^{32}Pi掺入或[^3H]-肌醇的积累。鸟苷酸刺激却仍有效。

分布区域和功能

PKC在神经组织中的浓度较在大多数其他组织中高得多。在中枢神经系统,磷酸肌醇第二信使系统的分布区域可通过PE结合PKC后的放射自显影研究显示出来。在新皮层第一层、海马的CA1区、海马隔核和嗅小节中发现有最高水平的PKC结合。在海马的CA1区,PKC约占膜总蛋白质的0.5%。杏仁核的部分区域、基底神经节和小脑也有高水平的PKC。与神经组织的发育、再生和可塑性有关的一种蛋白质(叫法不一,如F1、B50、GAP-43、PP46)已被发现是PKC的选择性底物。在前脑区,这种蛋白质的定位似乎与一种研究记忆的实验模型——长时程增强(LTP)密切相关。在1,2-DG和F1的磷酸化影响下,PKC从胞质转运到膜上这一过程与LTP相关。

电生理学

肌醇磷脂的代谢物可影响受体的敏感性、突触后膜离子通道活性和突触前神经递质的释放。这些反应可由1,2-DG和(或)肌醇磷酸之一介导,而该种肌醇磷酸由受体或去极化诱导的肌醇磷脂水解生成的。

由于配体占据受体影响离子通道功能的机制不止一种(如可直接通过一种大分子受体结合离子通道复合物的变构或通过GTP结合蛋白),所以为确定神经递质的电生理效应和PtdIns第二信使之间的因果关系,还需要新的技术和药物。此外,PtdIns第二信使系统的两条途径还可以相反的和暂时分离的方式影响膜电位。应该记住的是,尽管当PLC被激活时常有1,2-DG的释放,但形成何种磷酸化的肌醇类型则取决于哪一种磷脂酰肌醇前体被水解。

PKC 用于电生理研究以弄清PKC作用的最重要的试剂是PE和类似的PKC激活剂。由于在2位含有花生四烯酸的1,2-DG过于迅速地被代谢掉且不易通过膜,因此不能成为有用的工具药。合成的类似物如油酰基-2-乙酰甘油(OAG)和1,2-二辛烯甘油(DOG)可在完整细胞内激活PKC。把PKC直接微注射入合适的细胞也可用来显示此酶的作用。应用这些技术后,可发现PKC作用于钙、钾、氯通道。正如对某种第二信使所期望的那样,产生的效果具有组织特异性。下述几个研究实例可予以说明。

短暂刺激输入信号到达海兔袋状神经元的传入神经,可使兴奋性持续地增加,同时伴有PtdIns更新和cAMP水平的增加。海兔的袋状神经元对PE及微注射PKC均可起反应,同时电压依赖性的钙电流幅度增加,而电压依赖性钾电流无变化。由PKC引起而增大了的钙电流增加可增强某种行为模式所需的神经递质释放。相反,在哺乳动物的感觉神经元,PKC激活则减弱电压依赖性钙电流。

在NG108-15神经母细胞瘤X神经胶质瘤细胞系,使用PE或OAG可引起去极化和增加细胞放电,原因是降低了电压依赖性钾电流——I_m。这一结果转而增大了通过电压依赖性离子通道的钙离子流和增加了神经递质的释放。

然而,在海马的CA1区,PKC激活却并不降低I_m,但完全消除了钙激活的钾电流。而该电流是负责细胞接受持续去极化脉冲时锋电位发放的适应。此现象可在钙动作电位缺乏任何改变的情况下出现。在海马中,cAMP激活的PKA也部分降低钙依赖的钾电流。

在海马的CA1区锥体细胞,一种新描述的电压依赖性氯通道可被PE完全阻塞。令人迷惑的是碳酰胆碱可激活锥体细胞膜的PLC,却不影响此电流。

在海马薄片,PE激活PKC对突触传递的作用类似于LTP。兴奋性突触传递长时间不断地增加,而突触后对谷氨酸的敏感性并不增加,这说明PE是作用于突触前终末,通过增加神经递质的释放而增加突触前功效。

肌醇磷酸 没有一种药物可与PE比拟。PE可激活或抑制肌醇磷酸介导的细胞内过程。对肌醇磷酸电生理作用的直接了解是基于将这些化合物直接注入神经元的研究工作。

正像在非兴奋性组织一样,注入$Ins(1,4,5)P_3$可动员NG108-15细胞内钙,继而激活钙依赖的钾电导而导致超极化。在激活非特异的阳离子(包括

钙)电导的基础上,超极化之后是去极化。Ins(1,3,4)P_3 和 Ins-Ins(1,3,4,5)P_4 在动员钙时,效应虽低得多,但它们的注入可引起非特异性阳离子电导的激活而产生去极化。

激动剂作用　激动剂诱导肌醇磷脂更新对神经兴奋性的作用,包括这个第二信使系统两条分叉通路介导的反应之间的相互作用。例如,当 Ins(1,4,5)P_3 起始增加钙依赖的钾电导时,1,2-DG 则可起作用使这种电导脱敏。

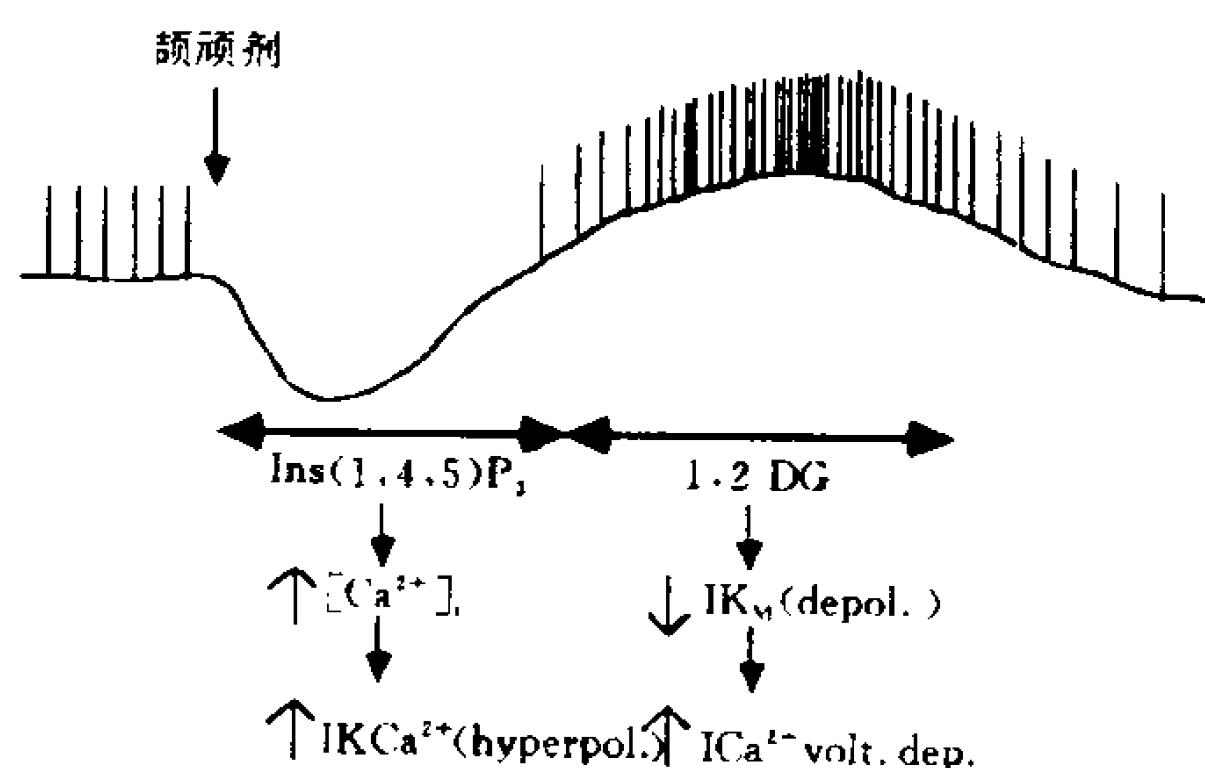


图 2　细胞内记录显示由激动剂刺激 PtdIns(4,5)P_2 裂解为 Ins(1,4,5)P_3 和 1,2-DG 所引起的膜电位和叠加动作电位变化的模式图。产生的 Ins(1,4,5)P_3 增加胞内钙浓度($[Ca^{2+}]_i$),使钙依赖的钾电导(IK_{Ca})增加,导致膜电位超极化和减少动作电位频率。1,2-DG 则激活 PKC,PKC 降低电压敏感的钾电流(IK_m),导致膜电位去极化,增加细胞发放,并增加电压依赖的钙摄取(ICa^{2+})。

缓激肽刺激 NG108-15 细胞肌醇磷酸的更新,产生一个由 Ins(1,4,5)P_3 介导的起始超极化及随后的去极化,该去极化可能是由于 PKC 关闭了电压依赖性钾通道所致(图 2)。就神经递质 Ach 而言,在整个反应过程中,起始由 Ins(1,4,5)P_3 释放的钙,然后由通过去极化相开放的电压依赖性钙通道的钙,增加神经递质(Ach)的释放。但是,目前还没有找到 PLC、Ins(1,4,5)P_3 和 PKC 的选择性阻滞剂,因此,激动剂反应与第二信使系统相联系的证据仍是间接的。

病理学

锂是用来治疗双相情感障碍的有效药物,尽管它的治疗指数较低。锂能抑制肌醇磷酸酶提示了其作用机制。它的 EC_{50} 与治疗作用所需的血清浓度一致。锂似乎可选择性地作用于中枢神经系统,在起治疗作用时也伴有一定的副作用。在机体的大多数部位,肌醇可由饮食来源提供,通过肌醇磷酸由葡萄糖形成,或由磷酸肌醇代谢再循环。有证据表明血清肌醇不能通过血脑屏障。在动物,锂可减少游离的肌醇库和增加中枢神经系统中的肌醇单磷酸。

神经鞘脂沉积病是一类由于神经鞘脂代谢遗传异常时发生的疾病。病人在幼年时表现精神异常和神经疾病。最近揭示出溶血磷脂(包括鞘氨醇)能强有力且可逆地抑制 PKC 活性和 PE 与 PKC 结合,因此,神经鞘脂沉积病的某些症状可能与磷脂的级联放大遭到破坏有关。

参考文献

Berridge MJ(1985):The molecular basis of communication within the cell. *Sci Am* 253(4):142－152

Fisher SK, Agranoff BW (1985): The biochemical basis and functional significance of enhanced phosphatidate and phosphoinositide turnover. In: *Phospholipids in Nervous Tissues*, Eichberg J, ed. New York: Wiley-Interscience

Abdel Latif AA (1986): Calcium-mobilizing receptors, polyphosphoinositides and the generation of second messengers. *Pharmacol Rev* 38(3):227－272

Miller RJ (1987): Bradykinin highlights the role of phospholipid metabolism in the control of nerve excitability. *TINS* 10(6):226－228

Norbert J. Pontzer, Fulton T. Crews
娄淑杰　译　邱　俭　印其章　校

纤连蛋白

纤连蛋白(fibronectin)是一种大分子粘连性糖蛋白(相对分子质量约 450 000),广泛分布于结缔组织。它是一种可溶性血浆蛋白质,存在于基底膜,并位于细胞表面。外周神经节以及外周神经的神经内膜和神经束膜中也有纤连蛋白。在成年的中枢神经系统中,它存在于脑膜和脉络丛的细胞外基质以及血管周围。纤连蛋白通过它的结合作用,介导着细胞与细胞外各种物质的相互作用。它能促进血小板粘附到暴露的表面,在血栓形成和止血过程中发挥重要作用。在发育和伤口修复过程中,它也可以作为一种底物促进细胞的移行。它还可影响转移性肿瘤细胞的活动。在神经系统中,纤连蛋白对于胚胎期的细胞粘附、细胞移行、轴突延伸、细胞分化以及神经组织损伤后的修复都有重要作用。

生理学

纤连蛋白发挥其功能的基础是它与多种细胞和

其他分子之间有相互的粘附作用。通常它与其他细胞外分子连结在一起,如胶原蛋白、蛋白聚糖、透明质酸和其他粘连性糖蛋白(诸如层粘连蛋白)。这些异源性物质的连结,给研究其在细胞与细胞外基质相互关系中的作用带来困难。但是,纤连蛋白可被大量分离出来,因而对其特异的功能可进行检测。在神经系统的形态发生和再生过程中,它似乎发挥着多方面的作用。发育早期,神经嵴细胞开始移行前,在神经嵴细胞移行通路中有高浓度的纤连蛋白。当神经嵴细胞移行中止时,其含量便急骤下降。神经嵴细胞好像受到一种牵拉,朝向被纤连蛋白包裹的表面主动移行,这表明纤连蛋白可以作为神经嵴细胞移行通路的标志,通向后来形成感觉神经节、植物神经节以及神经嵴的其他衍生物的部位。从感觉和植物神经元延伸出来的轴突的生长顶端,也结合有胚胎期结缔组织中含量很高的纤连蛋白(图 1)。因此,在外周轴突通过结缔组织间隙向其上皮的和肌肉的靶组织的生长过程中,纤连蛋白可能起重要的支持作用。外周神经损伤后,神经鞘中的纤连蛋白对神经膜细胞的定向移行和轴突的延伸可能也起类似的作用。

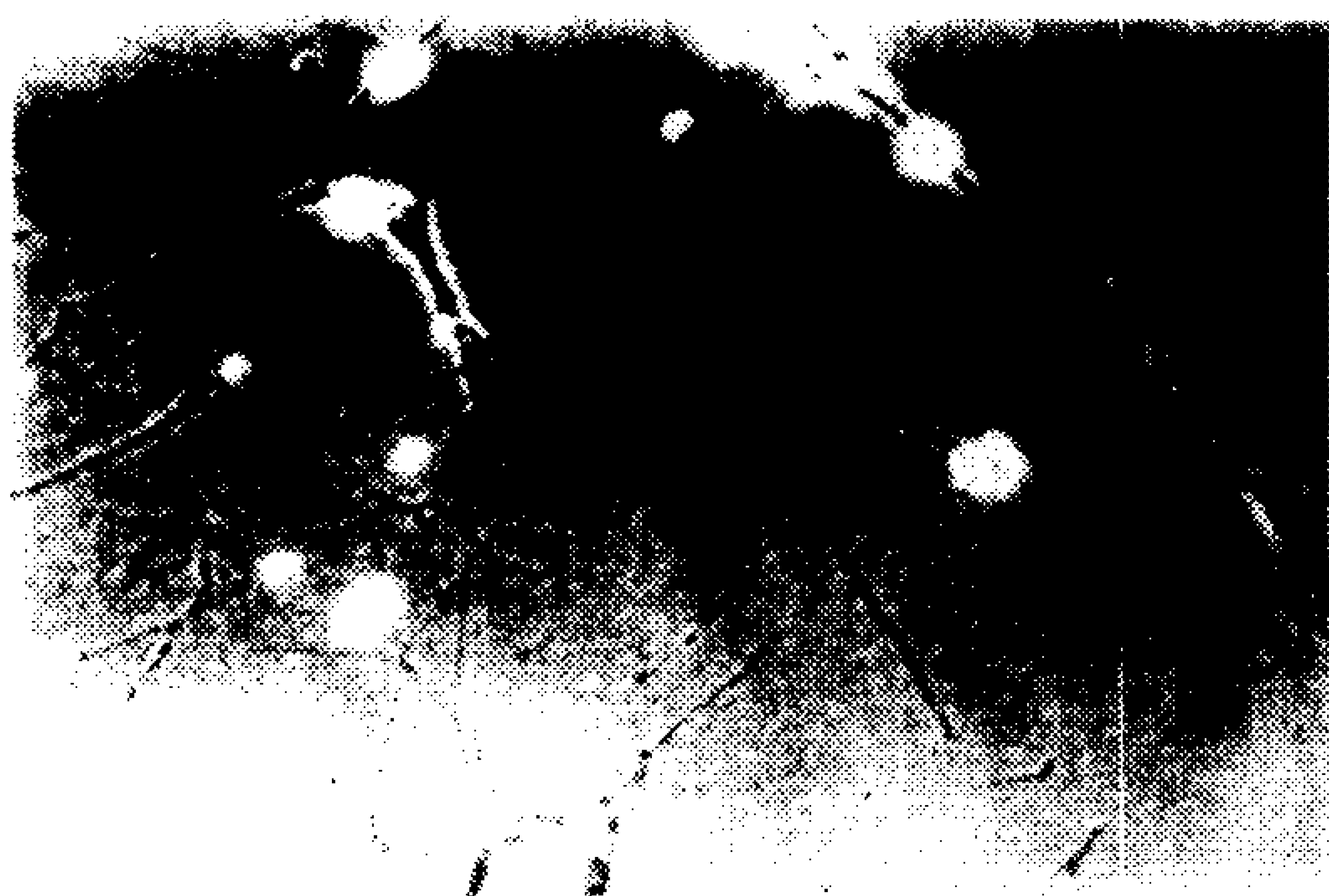


图 1 相差显微图片显示,从胚胎背根神经节神经元延伸出的大量轴突,在涂布有从人血清分离出的纯化纤连蛋白的基质中培养 24h。

在成年大脑中,除了在血管周围外,白质和灰质均缺乏纤连蛋白。然而在胚胎发生期,纤连蛋白或纤连蛋白样物质却可见于某些脑区的细胞外间隙中,这些脑区包括小脑内的颗粒细胞前体的移行通路和含有投射到大脑皮层的早期传入纤维的部位。这些资料再次证明,纤连蛋白对胚胎细胞的移行和轴突的延伸有着牵拉作用。这种胚胎期的纤连蛋白可能来源于未成熟的星形细胞及其前体。新生大鼠的星形细胞在体外能分泌纤连蛋白,但在成年脑中,纤连蛋白的分布极为局限,而且在成年脑中,胶质细胞合成纤连蛋白的意义尚不清楚。在中枢神经系统中与血管相关连的纤连蛋白可能来自星形细胞。

生物化学

纤连蛋白的分子生物学方面已有详细的描述。它是一个多功能的二聚体分子,能与胶原蛋白、肝素、透明质酸、纤维蛋白、血小板反应蛋白及一些细胞表面成分形成特殊性的连结。这些特殊性连结涉及纤连蛋白的一些特殊的功能单位。纤连蛋白是由一系列紧密折叠的球形单位组成,每一单位可特异地与其他分子或细胞结合(图 2)。这些功能单位有同源的氨基酸序列,提示它们是由一个原始的粘连性多肽复制和衍变而来。尽管目前只提出一个纤连蛋白基因,但是复杂的基因转录核内加工过程有细胞特异性变化,可生成 20 种或更多的纤连蛋白,它们各有功能差别。关于纤连蛋白这方面的详细资料,已经成为了解其他细胞外分子结构和功能的一个模式。

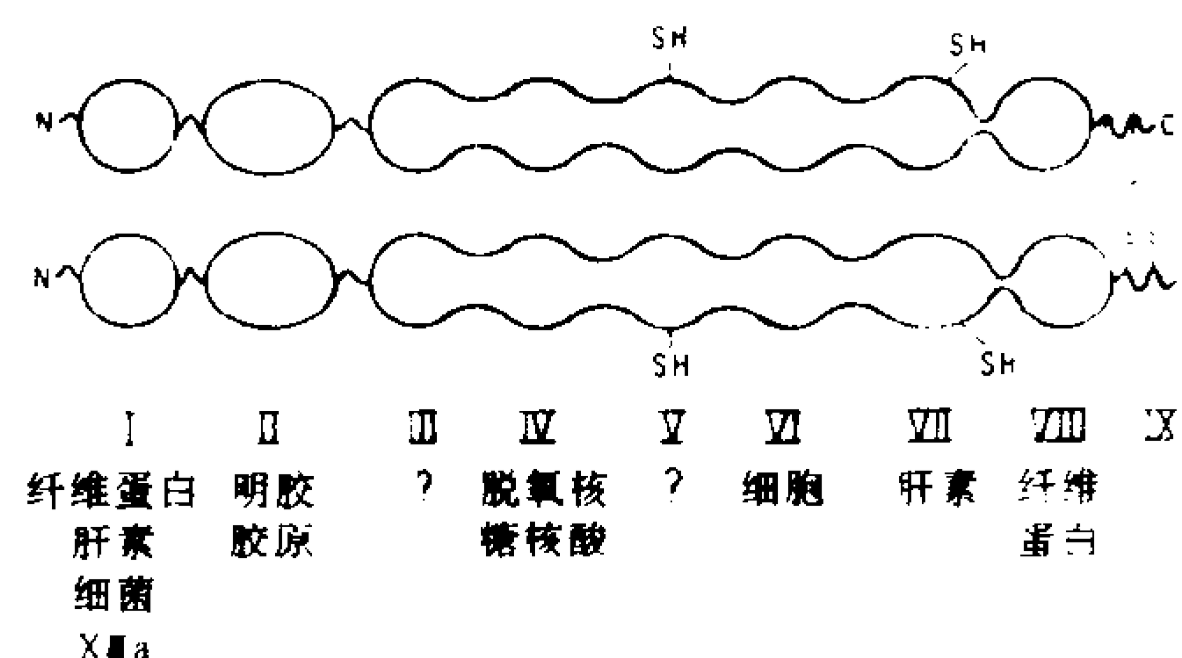


图 2 纤连蛋白分子二聚体的简化模式。这个二聚体折叠成一系列球形功能单位,每一单位各有不同的特异性结合特性。

细胞在含有纤连蛋白表面上的粘连和移行,涉及与纤连蛋白结合的细胞表面分子。有一种可能的受体称为整联蛋白(integrin),是一个由 2~3 个相对分子质量各为140 000的糖蛋白组成的复合体,它能与纤连蛋白中的特异性四肽序列(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸)结合。这个四肽序列存在于纤连蛋白能与细胞结合的功能单位中,并有高度保守性。这种纤连蛋白受体是跨膜的,其功能可能涉及在膜内侧面与肌动蛋白丝的连接。整联蛋白存在于许多神经组织细胞中,包括神经嵴细胞和延伸轴突的生长锥,只是含量有所不同。整联蛋白可能不是参与纤连蛋白和细胞相互作用的唯一细胞表面成分。蛋白聚糖和神经节苷脂也是细胞表面成分,它们也能与纤连蛋白的不同部位(不是整联蛋白识别的序列)相互作用。神经元与纤连蛋白相互作用的机制是多方面的,这可能就是纤连蛋白以不同方式支持神经系统中细胞粘附、细胞生长和轴突延伸的关键性因素。

参考文献

Hynes RO (1985): Molecular biology of fibronectin.

Ann Rev Cell Biol 1:67 - 90

Hynes RO, DeSimone DW, Lawler JJ, Marcantonio EE, Norton PA, Odermatt E, Patel RS, Paul JI, Schwarzbauer JE, Stepp MA, Tamkun JW(1988): Nectins and integrins: versatility in cell adhesion. In: *The Cell in Contact II*. Edelman GM, Thiery JP, eds. New York: John Wiley and Sons, in press

Rogers SL, Letourneau PC, Peterson BA, Furcht LT, McCarthy JB (1987): Selective interaction of peripheral and central nervous system cells with two distinct cell-binding domains of fibronectin. *J Cell Biol* 105:1435 - 1442

Stewart GR, Pearlman AL(1987): Fibronectin-like immunoreactivity in the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 7:3325 - 3333

Yamada KM, Humphries MJ, Hasegawa T, Hasegawa E, Olden K, Chen WT, Akiyama SK(1985): Fibronectin: molecular approaches to analyzing cell interactions with the extracellular matrix. In: *The Cell in Contact. Adhesions and Junctions as Morphogenetic Determinants*. Edelman GM, Thiery JP, eds. New York: John Wiley and Sons

Paul C. Letourneau

娇勇益 译 印其章 校

运动系统的组构

从大脑皮层和脑干至脊髓中间神经元及运动神经元的通路构成了控制机体运动的主要通路，因此，这些神经通路被称为运动系统。

由于完成运动的横纹肌受运动神经元支配，所以，运动神经元在运动控制中起到关键作用。在脊髓的横断面，运动神经元聚集在其内侧和外侧群，前者支配躯干肌肉，而后者支配四肢肌肉。外侧群运动神经元是按躯体地域性组织起来的，即背外侧支配肢体远端肌肉，腹内侧神经元支配近端横纹肌和环形肌。运动神经元传入纤维群来自脊髓固有神经元(中间神经元)，它们集中在位于背角和腹角运动神经元之间的中间带(Rexed 分层的 VI 到 VIII)。

运动系统下行通路起源于大脑皮层和脑干，这两个系统受到第三系统，即"增益—调定"通路的补充，后者处于边缘系统的控制下。这些通路分布在整个脊髓背角、中间带和腹角。

皮层脊髓系统

皮层脊髓纤维主要起自中央前运动区和辅助运动区，经锥体束下行至中间带或直接支配运动神经元，其中来自辅助运动区纤维只投射至中间带。在猕猴、黑猩猩和人类，到中间带腹内侧的皮层纤维是双侧分布的，而到背侧和外侧部纤维却是对侧分布的(图 1)。在猕猴，投射到中间带腹内侧的皮层纤维一部分起源于中央前回的喙部，另一部分来自中央前回手脚代表区之间尾部的一部分。以上两个皮层代表区是投射到运动神经元皮层纤维主要的起源。一般来说，在猕猴，皮层—运动神经元纤维支配肢体远端肌肉的运动神经元。在黑猩猩和人，皮层—运动神经元的纤维较猕猴更密集，支配肢体近端和远端肌肉的运动神经元。在猕猴，皮层—运动神经元之间直接联系是出生后建立的，即在出生后第一年。

脑干下行系统

脑干下行纤维与皮层脊髓束平行，主要终止在脊髓中间带。在那里与来自中央前回和辅助运动区的纤维汇聚。部分脑干下行纤维也与运动神经元发生联系。根据脑干下行纤维在中间带终止部位的不同，它可分为内侧束和外侧束(见图 1)。内侧束组成投射到中间带的腹内侧的脑干通路，多数是双侧性的。这些系统起源于 Cajal 间质细胞核团、上丘、脑干网状结构内侧细胞群和前庭复合区。所有细胞群之间都有广泛的相互联系。这些通路在脊髓中间带的投射部位与来自运动皮层喙部的皮层纤维的投射部位相同(见上)。这些通路至运动神经元的纤维主要支配颈部和背部肌肉。与内侧束相对应，红核脊髓束构成了脑干下行系统外侧束，它在脑桥交叉后，绕过脑干内侧细胞群下行进入脊髓背外侧索，终止在低位脑干外侧网状结构和脊髓中间带的背外侧部。在脊髓中，这些纤维投射至中间带的部位与来自中央前回的手、足代表区的皮层脊髓束投射的部位相同，红核脊髓束直接投射至支配肢体远端肌肉的运动神经元的纤维为数不多。

终止在中间带不同部位通路可能有不同的功能。变性实验结果提示，中间带表现出的躯体地域性分布与运动神经元细胞群有一定的相似。如果这个结果被证实的话，那么终止在中间带腹内侧的脑干内侧通路主要是控制躯干运动，并整合肢体运动，而红核脊髓束主要控制远端肢体运动。这与内、外侧束分别主要分布投射到支配颈、背部肌肉神经元和肢体远端肌肉的神经元相一致。同样，这也与投射到中间带腹侧部皮层纤维主要起源于中央前回运动区喙部和尾部的一部分相一致，这些区域是躯干、环形肌和近端肢体运动的代表区。

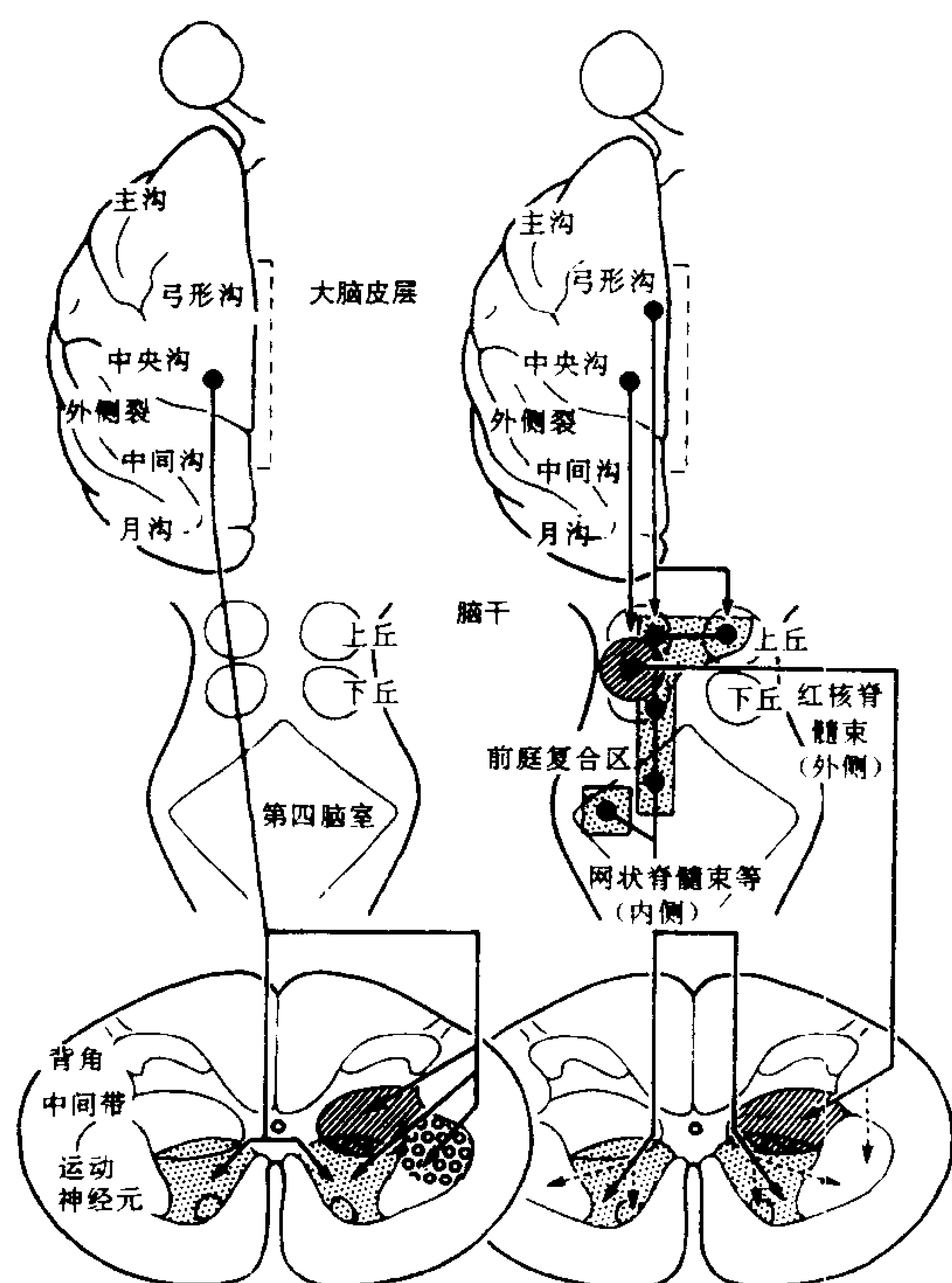


图 1 皮层脊髓纤维分布和至脊髓的两组脑干通路纤维的示意图。上图显示从大脑皮层至两组脑干通路起源细胞群的投射。

在猕猴,以不同组合横断锥体束和两组脑干下行传导束造成运动缺失,显示了这两组下行通路的功能差异。从这些运动缺失可以得到如下结论。

结论 内侧脑干通路是脑控制运动的基本系统,这个在种系发生上古老的系统主要与身体运动、肢体与身体的整合运动(例如触摸运动)、朝向性运动、直立姿势的维持和控制渐进的过程有关。红核脊髓束(脑干下行系统外侧束)使内侧束的控制更精细,并使肢体进行独立运动,特别是远端部分。皮质脊髓束与锥体束相结合增强这些脑干的控制。它们使机体能实施高度分级性运动,如单个手指运动,以此使运动控制变得更精细。这种作用很可能是基于皮层—运动神经元间的直接联系。

以上结论得到下述结果的支持:猫的前肢触摸运动和爪的抓握运动是通过不同下行通路完成的。在红核进行慢性记录的结果支持红核脊髓束特别参与引导远端肢体运动。皮层—运动神经元直接通路提供了可能,使实施相对独立的手指运动能力这一设想也被实验证实:在狗和猫不存在这种通路,而在猕猴出生后第一年这种直接通路的发育与手指相对独立运动能力的发展是平行的。控制手肌肉的运动神经元与支配它的皮层神经元直接联系相当专一,保持这些联系的单个皮层神经元与仅支配 1~2 块肌肉的运动神经元建立突触联系。

上述概念可以通过在裂脑猴上观察到的同侧和对侧"眼—手"控制的不同来例示。同侧控制(见图1)可能主要通过到中间带腹内侧通路来执行,仅仅提供前肢和手触摸运动的视觉导向。然而,对侧控制可能通过到中间带各部分和运动神经元的联系来执行,它可提供前肢、手和手指全范围运动(包括单个手指运动)的视觉导向。这些现象在胼胝体横断的病人常常见到,表明在人类可能也存在该运动系统功能组构。但是,由于人类红核脊髓束构成的纤维很少,所以可能仅起次要的作用。

增益一调定通路:第三系统

蓝斑核—蓝斑下区、低位脑干的中缝核(中线)神经元,包括腹侧网状结构,也广泛投射到脊髓背角、中间带和腹角运动神经元群。这些脑干通路相当弥散,其大部分纤维在脊髓中下行时都发出侧支。其中许多纤维以去甲肾上腺素和 5-羟色胺为可能的神经递质,常与其他神经递质或调质共存。去甲肾上腺素和 5-羟色胺能增强运动神经元对其他来源刺激的反应性。因此,对于运动神经元和可能的中间神经元来说,该下行通路可作为"增益—调定系统",增益—调定系统被认为是运动系统的第三成分。可以预期,当需要运动系统的高度活动时,它最为活跃。可以把这个假设更推进一步:假定在这种情况下其他中缝-脊髓通路(到脊髓背角灰质)也活动起来,这会导致脊髓背角痛觉信息传递的抑制。如果这些假设成立,该系统活动的作用的最生动例示是战斗或逃跑时的运动速度、力量惊人,且无痛感。

在高度运动活动时,运动神经元的增益—调定系统可能会特别活跃,与下述结果相一致:在觉醒—睡眠周期中蓝斑和中缝核尾部(投射到脊髓运动神经元)神经元在完全唤醒状态时最活跃,而在运动输出较少的快眼动相(REM)睡眠期最不活跃。这些"睡眠—觉醒"变化与下丘脑生物钟有密切的联系,这一观察显然是因为"增益—调定"系统受边缘叶控制,其起源部位的神经元接受下丘脑、杏仁核和中脑导水管周围灰质的传入纤维(见图 2)。这些联系也组成了一条途径,通过此途径机体的动机水平能决定运动器官的反应性。运动控制的这一方面很少被认为与下行通路有关。

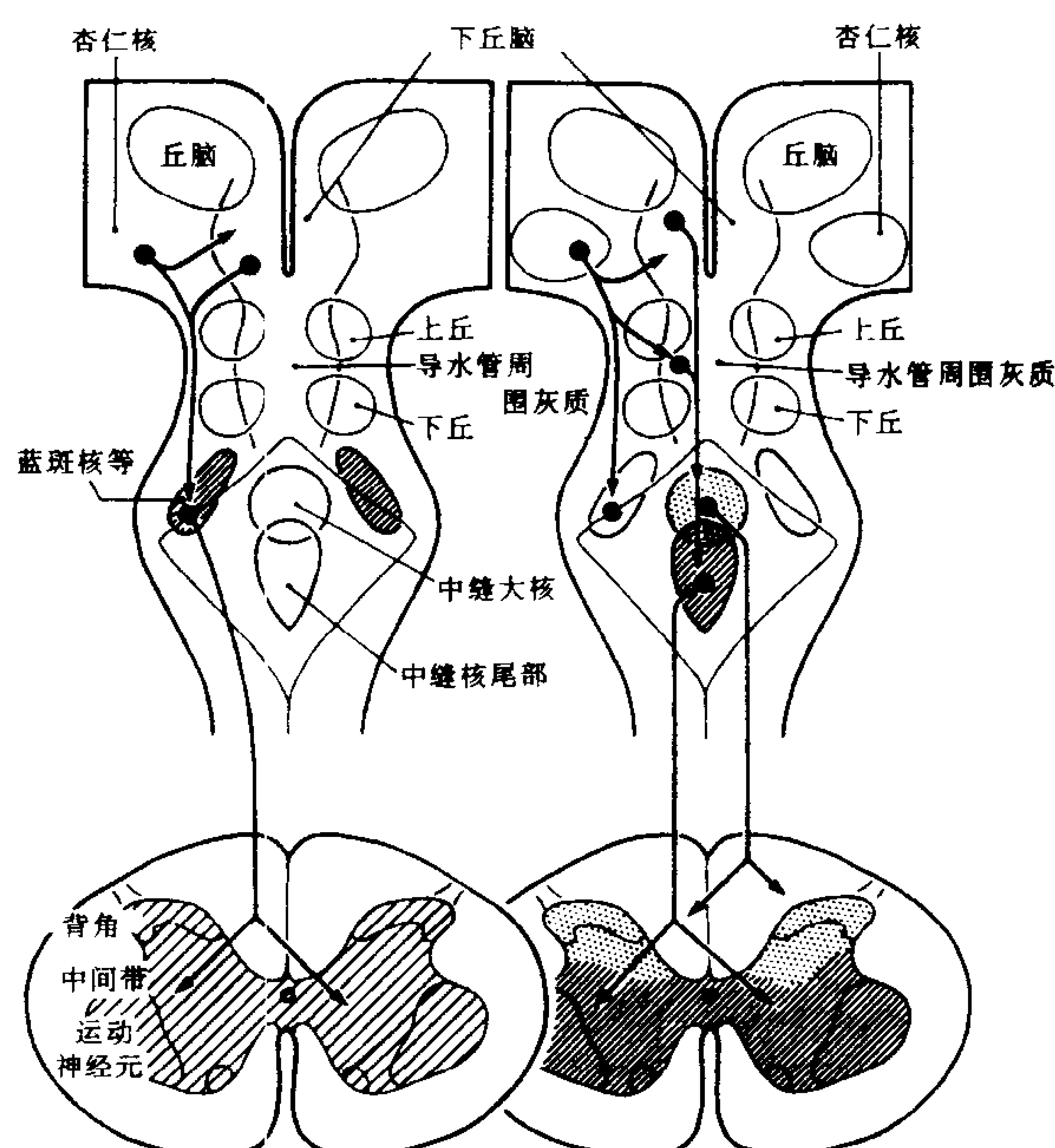


图 2 从边缘结构至蓝斑和延髓中缝的下行连接以及从蓝斑和延髓中缝至脊髓的下行纤维分布示意图。

参考文献

Alstermark B, Lundberg A, Norsell U, Sybirska E (1981): Integration in descending motor pathways controlling the prelimb in the cat. 9: Differential behavioural defects after spinal cord lesions interrupting defined pathways from higher centers to motoneurons. *Exp Brain Res* 42:299 – 318

Brinkman J, Kuypers HGJM (1973): Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain* 96:653 – 674

Buys EJ, Lemon RN, Mantel GWH, Muir RB(1986): Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurons in the conscious monkey. *J Physiol* 381:529 – 549

Kuypers HGJM, Martin GF, eds. (1982): *Anatomy of Descending Pathways to the Spinal Cord*, Vol. 57 of Progress in Brain Research. Amsterdam: Elsevier

Lawrence DG, Kuypers HGJM (1960): Functional organization of the motor system in the monkey I and II. *Brain* 91:1 – 14, 15 – 36

Sjölund B, Björklund A, eds. (1982): *Brain Stem Control of Spinal Mechanisms*. Vol. 1 of Fernström Foundation Series. Amsterdam: Elsevier

Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogan JE (1969): Interhemisphere relationships; the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 4, Vinken PJ, Bzruyn GW, eds. Amsterdam: Elsevier

Henricus G. J. M. Kuypers
张道启 译 杨雄里 校

花生酸类物质

花生酸类物质是从脂肪酸衍生而来的一类生物活性分子，均有 20 个碳原子和 3、4 或 5 个双键。这类物质包括几个系列的氧化脂肪酸衍生物，均由细胞应答生理、病理刺激而生成。在哺乳类动物组织，它们的主要前体是花生四烯酸(二十碳四烯酸，20:4)，以酯化形式贮存在磷脂及其他复合脂中。在未受刺激的细胞内，花生四烯酸的游离浓度维持在低水平，这是由于转酰基酶作用，使其结合到甘油溶血磷脂上。

花生四烯酯释放的调节

使花生四烯酯从脂质库中释放可通过多个酶促

反应途径。磷脂酶 A_2，催化水解甘油骨架中的 2-位键产生一个脂肪酸及一个溶血磷脂分子。另一条释放途径则首先激活磷脂酶 C，催化裂解磷酯键，产生 1,2-二酰甘油，再由甘油二酯酶及甘油一脂酶降解产生游离脂肪酸和甘油。

局部化学信息分子（如组胺、缓激肽）、激素（如加压素）和生长因子（如血小板衍生生长因子）激活细胞表面受体，导致花生四烯酸释放及花生四烯酸类物质的产生。有资料认为一种 GTP 结合蛋白（G 蛋白）参与了膜受体与磷脂酶之间的偶联。

花生酸类物质的生物合成

花生四烯酸的氧化代谢主要经过三个酶促反应途径，即经过环加氧酶、脂加氧酶及细胞色素 P450 途径（图 1）。

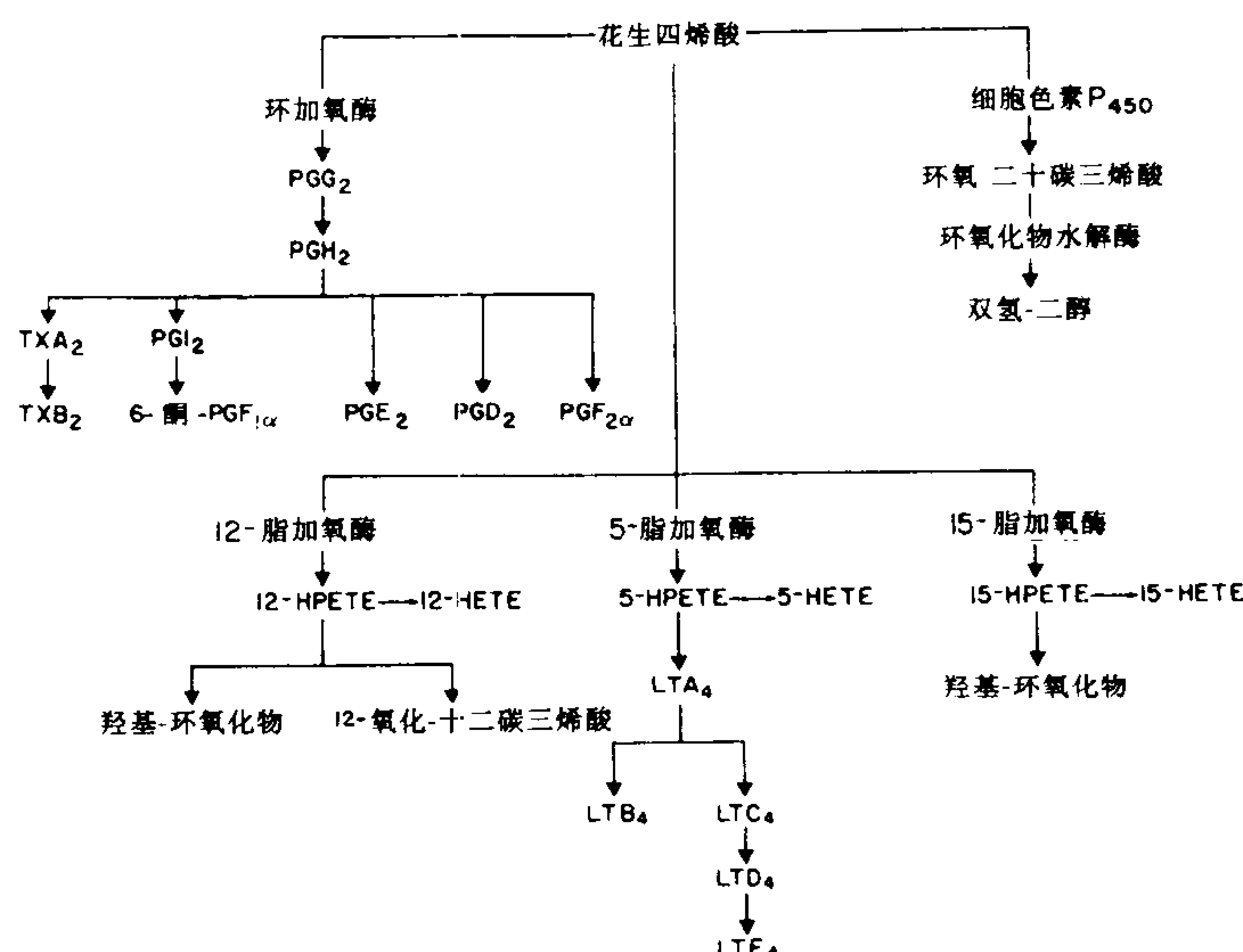


图 1 花生四烯酸代谢途径（缩写词见正文）。

环加氧酶途径 环加氧酶催化花生四烯酸转变成环内过氧化物前列腺素 G_2(PGG_2)和前列腺素 H_2 (PGH_2)。PGH_2 异构化产生前列腺素 PGE_2、$PGF_{2}\alpha$ 和 PGD_2。已从大鼠脑组织纯化得到一个 PGH_2-PGD_2 异构酶。在脑内，PGH_2 也被代谢成血栓素 (TXA_2)和前列环素(PGI_2)。TXA_2 和 PGI_2 非常短寿，两者分别被水解成 TXB_2 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$。

脂加氧酶途径 在神经组织有三种主要脂加氧酶：5-脂加氧酶、12-脂加氧酶及 15-脂加氧酶。5-脂加氧酶催化花生四烯酸转变成 5(S)-氢过氧化-花生四烯酸(5-HPETE)。这种中间产物可被还原成乙醇 5(S)-羟基花生四烯酸(5-HETE)或生成白三烯 LTC_4 和 LTB_4(图 1)。当 Ca^{2+} 透入刺激时，哺乳类脑组织产生多种 5-脂加氧酶的代谢产物（5-HETE、LTC_4、LTD_4 和 LTB_4）。此外，应用免疫组化技术发现，LTC_4 样物质在大鼠中枢神经系统位于一些特定区域如正中隆起、视前区。

12-脂加氧酶催化花生四烯酸转变成 12(S)-氢过氧化-花生四烯酸(12-HPETE)，后者或者还原成 12(S)-羟基花生四烯酸(12-HETE)或者被进一步代谢(图 1)。12-HETE 是脊椎动物和无脊椎动物神经组织产生的一种主要花生酸类物质。

像 12-HPETE 一样，15-脂加氧酶产物 15-HPETE 还原产生 15(S)-羟基花生四烯酸（15-HETE)。在哺乳类神经组织发现有 15-HETE。

在一些组织(例如肝、肾、角膜上皮)，花生四烯酸被细胞色素 P450(环氧化物生成酶)代谢生成一系列环氧-二十碳三烯酸(例如 5、6 环氧-二十碳三烯酸)，后者被环氧化物水解酶降解成相应的反-双氢-二醇。在脑组织还没证实有环氧-二十碳四烯酸的产生。

花生酸类物质在神经系统的功能

在神经细胞，花生酸类物质的多种作用可被分成两类：作为局部递质(或局部化学信息物质)的作用及作为细胞的第二信使的作用。局部递质是针对刺激释放的生物活性分子，作用于细胞膜受体，但只限于释放部位周围邻近区域内的细胞。第二信使，例如 cAMP、cGMP 或三磷酸肌醇介导神经递质、激

素在细胞内的作用。

像"经典"第二信使一样,花生四烯酸类代谢产物在细胞内产生,可以影响酶活性及离子电导。另一方面,像局部化学信息物质一样,这些花生四烯酸类代谢物能被释放到细胞外间隙,通过细胞膜受体作用于邻近细胞。这种双重性使花生四烯酸类物质在神经递质中显得相当特别,它们既是细胞内又是细胞外的信使分子。

环加氧酶产物

脑内前列腺素参与细胞内 cAMP 水平的调节。磷脂酶及环加氧酶抑制剂的生化研究提示,刺激大脑皮层 α_1 肾上腺能受体产生的 cAMP 增加是环加氧酶代谢产物介导的。去甲肾上腺素(NA)与血管活性肠肽(VIP)引起的 cAMP 协同性增加也与环加氧酶产物的生成有关。有两个重要发现支持该假说:(1)在小鼠皮层薄片,环加氧酶抑制剂能阻断 NA 与 VIP 协同增加 cAMP 水平;(2)给予前列腺素 PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$能恢复这种协同性。进一步了解这些生化发现与已知的 α_1 肾上腺素能及 VIP 刺激在皮层电生理效应的相关性是很有意义的。

已经证明,在哺乳类 CNS 存在有一些前列腺素的高亲和结合位点。应用这些花生酸类物质时,发现对不同神经元有兴奋或抑制作用。

在交感神经系统,前列腺素可能作为局部递质。1973 年 Hedqvist 认为由神经活动(不是突触前就是突触后)释放的 PGE_2 可能作用于突触前受体以减少去甲肾上腺素的释放,因而对交感神经传递起负反馈控制作用。然而,对此假说目前仍有争议(参阅 Wolfe, 1982)。

脂加氧酶产物

花生四烯酸脂加氧酶产物兼有局部递质和第二信使两种作用。一种 5-脂加氧酶产物含肽白三烯 LTC_4,可能参与调制黄体生成素(LH)从垂体的释放。这种观点基于三个发现:(1)LTC_4 在极低浓度(10^{-12}～10^{-11}mol/L)下能促进 LH(及黄体生成素释放激素 LHRH)释放;(2)在脑内发现有对[^{3}H]-LTC_4 的高亲和结合位点;(3)免疫组化发现有含 LTC_4 样物质的纤维位于大鼠正中隆起,并且它的分布与含 LHRH 纤维的分布很相似。如要进一步证实这一假说,很重要的是要显示在生理状况下 LTC_4 也从脑组织中释放(目前许多实验使用钙离子载体 A23187 刺激)。

仅有很少资料涉及白三烯的电生理作用。应用压力推注技术将 LTC_4 注射在小脑浦肯野细胞上,能产生长时程兴奋作用。这种效应能被 LTC_4 受体阻断剂 FPL55712 阻断。而 LTC_4 和 LTB_4 在相当高浓度下(1-2μmol/L)可减弱猫牙髓感觉神经的兴奋性。

在软体动物加利福尼亚海兔已鉴定了的神经元上进行的生物物理及生化研究显示,对神经递质的某些反应是由脂加氧酶代谢产物介导的。在海兔发现调制性神经递质、组胺和一种四肽物质 FMRF 酰胺促使 12-HETE 和 5-HETE 产生。对已明确的组胺能神经元给予细胞内刺激,也发现有这些脂加氧酶产物的释放。但 5-羟色胺不能促使这些物质形成,刺激已明确的 5-羟色胺能神经元也未有类似发现。有些生理实验进一步支持某些脂加氧酶产物可能作为第二信使。FMRF 酰胺对海兔感觉神经元的抑制作用(膜超极化、缩短动作电位时程、开放 K^+ 通道)可被磷脂酶或脂加氧酶抑制剂削弱,而环加氧酶抑制剂无任何影响。应用花生四烯酸或 12-脂加氧酶产物 12-HPETE 能增强 FMRF 酰胺的抑制作用,而 12-HETE、5-HETE 或 5-HPETE 则未有任何效应。这些结果支持,12-HPETE 或者是它的某一代谢产物可作为对于 FMRF 酰胺反应的胞内第二信使。在一些已经鉴定了的海兔神经元,花生四烯酸和 12-HPETE 也能模拟出类似组胺的突触后效应,这说明花生四烯酸类物质的串联作用可能不局限于 FMRF 酰胺,而是作用于某些特殊类别的神经细胞。

参考文献

Needleman P, Turk J, Jakschick BA, Morrison AR, Leftkowith JB (1986): Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem* 55:69 - 102

Piomelli D, Shapiro E, Feinmark SJ, Schwartz JH (1987): Metabolites of arachidonic acid in the nervous system of *Aplysia*: possible mediators of synaptic modulation. *J Neurosci* 7:3675 - 3686

Schaad NC, Schorderet M, Magistretti PJ (1987): Prostaglandins and the synergism between VIP and noradrenaline in the cerebral cortex. *Nature* 328: 637 - 640

Wolfe LS (1982): Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem* 38: 1 - 14

Daniele Piomelli

诸秉根 译 陈宜张 校

利他主义的神经生物学

关于利他行为是起源于脑的说法，迄今尚无肯定的神经学证据存在。事实上也没有一个公认的关于利他主义的定义。最严密的观点还是社会生物学方面的，认为只有那些有利于他人生存而对自身繁衍后代带来明显危害的活动，才构成真正意义上的利他主义。显然，生物进化不会让这种极端无私的行为通过自然选择而传至后代。因此，真正的利他主义并不是遗传决定的生物特性，自私支配着、并促进许多自我保存(self-serving)行为的进化。有许多实验模型可以用来研究"贪婪"(包括囤积、统治、争夺领地、杀婴以及其他各种通过独占现有资源而提高自身繁衍适应性的自私和占有行为)。利他主义还没有可供比较的实验室模型。因此，若要有所进展，只有我们放宽利他主义的定义。正如达尔文所说，如果能证明任何物种的任何一个结构的形成只是为了有利于其他物种，必将推翻我的理论。

蜜蜂以及其他一些群居昆虫为了保卫自己的群体而死亡，这不是遗传 意义上的利他主义。因为同一巢内蜜蜂的遗传性都是相同的。自我牺牲是蜜蜂借以增殖共有基因的一种途径。同样，见于群居无脊椎动物中的合作行为，能通过遗传表现得非常突出。他们高度协调一致，很难将个体从他们所栖居的"有组织"群体中分离出来。从社会生物学的观点来看，这种群体的内聚力和团结反映着一种"亲属选择"(kin selection，即个体通过帮助近亲而使个体的基因进化)，这种"亲属选择"提高了个体基因库的生存，这是一种"包容性适应"(inclusive fitness)。除了这种个体基因库以外，帮助的行为只能在"相互利他"或某种欺骗的情况下才能出现。所谓"相互利他"是指能预见到有可能得到帮助的回报时才去帮助。欺骗是生物体借以避免自然识别和防御另一些物体的一种方式。例如啭鸟(magnolia warbler，美国密西西比州的一种鸟)能孵育燕八哥(cowbird，北美产的一种鸟)在巢中偷偷生下的蛋。尽管啭鸟父母般的抚养的确为燕八哥带来了利益，很少会有人认为这种由欺骗引起的帮助行为是利他主义。在这种情况下，啭鸟成了燕八哥欺骗行为不知情的受骗者。对每一个具体例子必须分析那些表面上看好像是利他主义的行为在多大程度上反映了接受帮助的动物的欺骗性。因此，提高包容性适应的帮助行为以及由于欺骗或相互帮助而进行的帮助行为，并不构成真正意义上的利他主义。

从"包容性适应"的观点到帮助的行为，关键的一点是研究机体识别其亲属("亲属识别"，kin recognition)的机制，这已成为一项主要的实验项目。已有大量的资料证明，在鱼、两栖类、鸟类和某些哺乳动物(主要是啮齿类)存在亲属识别的内在形式，但是对以往熟悉程度(past familiarity)的影响研究得很少。这方面值得注意的是大鼠的嗅觉和味觉的好恶可通过改变羊水中的化学环境而在子宫内习得。虽然有些资料提示动物更喜欢与出生后就分离的同族进行社会交往(相对于与不同遗传种族的交往而言)。但这些结果还不太充分，有待重复。

目前大量资料提示，鸟类和哺乳动物的亲属识别具有典型的习得性。幼年动物对其在早期发育的敏感期所遇到过的任何同类有一种特别明显的联结倾向性(印刻作用，imprint)。由于比较靠近的地理原因，这些同类动物即成为亲属。然而社会联结需要学习，人们所观察到的亲属关系不仅建立在遗传互助性(genetic mutuality)的基础上，而且还与个体所经历的社会经验的形式和广度有关。由于存在有习得性联结，便产生了非亲属关系个体间的帮助行为。因此，要了解利他主义的缘由，我们必须知道介导这些社会联结学习的脑机制。躯体感觉舒适的脑回路(部分通过脑内阿片肽介导)以及分娩和乳汁分泌的触发因素(比如催产素)都有助于建立社会联结，从而发展成利他主义的意向。因此，在具体说明"察觉到的亲属关系"(友谊)是如何发展之前，我们必须对介导母性行为、接触安抚、社会游戏和其他各种形式的社会性相互作用的脑回路作进一步分析。

尽管任何有关利他主义的讨论都必须承认社会生物学所提出的观念上的挑战，但的确存在"高级的"生命体"帮助"无亲属关系的个体。目前一种比较普遍的观点，至少在社会科学领域里把这种行为也归入利他主义。根据这一观点，利他主义可以包括那些不损害自身利益而使其他个体受惠的行为。这种行为实际上可能对其自身也是有利的(如果没有其他因素，这种行为能造成积极的情感状态，促进健康和舒适)。现在已经证明，帮助行为有各种各样的。偶尔动物能与无亲属的个体共享现有资源，关心它们甚至会去减少它们的痛苦。有时实验室中可以观察到，动物能代表那些无能回避厌恶事件的同类而表现出防御行为。

这类帮助行为在很大程度上与脑内社会性控制回路活动"满溢"(spill-over)有关，其主要功能是增

强包容性适应。鸟类与哺乳动物遗传编码的情绪回路促进社会联结、性、群居、游戏和亲情关怀。不难想象,"亲情本能"能对那些具有精细的脑系统并能学习社会联结的无亲属关系的任何种系动物产生关怀行为。尽管社会情绪和社会接触的神经生物学基础还不太清楚,其机制至少部分地包括脑内以阿片样物质为基础的成瘾过程。大量证据表明,能够激活亲情关怀的脑系统(如痛苦号叫回路)受着内源性阿片肽的强有力的抑制。同样,脑内阿片肽调制着社会游戏、社会诱惑和亲情关怀的强度。反过来,社会修饰和游戏能激活脑内阿片回路。这些神经化学物质控制着鸟类和哺乳动物社会性和非社会性偏好体系的建立。

涉及到这类脑功能,有一个关键问题需要用观察和实验来回答。年幼的和相对无助的动物痛苦回路的激活,是否会在附近的成年动物同一回路中引起"共鸣性"诱发活动,进而提供帮助?成年动物脑内有可能含有痛苦回路,并能被其幼仔的号叫所激活。这些回路一旦被激活就能提供紧急帮助。邻近动物情绪回路间的"移情"(empathic)活动能用诱发电位技术和其他神经影象学技术进行研究。对邻近动物之间这些回路相互作用的深入研究,有助于对利他主义神经生物学的理解。

目前,我们已经大概地知道痛苦号叫回路和母性行为回路在脑内的定位,并初步了解其神经化学环境。痛苦号叫回路起源于前扣带回,经终纹床核、腹侧隔区和视前区,下行经背内侧丘脑到达中央灰质及其周围的中脑组织。产生促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的神经元系统就位于该系统的中心(给予中枢以 CRF,至少可强烈地促使鸡发出断续的啼叫)。对分离痛苦的抑制性影响来自内源性阿片系统(通过 μ 受体),还有神经肽如催产素、加压催产素和生长激素以及由可乐宁激动的 α_2 去甲肾上腺素能系统。母性关怀回路也通过大部分上述脑区和下丘脑的内侧视前区和室旁区。催产素可能是这些系统的关键递质。

联合性联结机制能给不相关的动物赋予"亲属关系",同时也确实存在着强有力的生物性安全防卫,以保证在自然界不致发生联结误差。某些哺乳动物在分娩时对阴道的刺激为母体神经系统联结新生幼仔起了准备作用(很可能通过催产素能机制)。如果没有这种生物学的准备,将不会产生联结。然而也有证据表明,延长社会经历也可促进联结。比如把没有生育过的啮齿动物和陌生的幼仔放在一起,也会逐渐表现出母性关怀[这是一种称为敏感化或中凹化(concaveation)的现象,在幼年动物很易形成,雌性较雄性更为容易]。如果这种满溢抚养严重损害了该种系的利益,那就会有一种很强的力量去区分自己的后代和邻近陌生的幼仔。事实上在许多群居的动物中这种辨别力是非常强的。例如蝙蝠能在杂乱的穴居群体中识别自己的后代。但是,遗传性的自私也还有其正面的影响。雄性大鼠和小鼠不会在它们交配后几星期杀死新生幼仔,看来这是一种避免破坏自身基因的进化性自卫。因此,性活动和愉悦的躯体感觉性刺激在减少攻击和促进安宁中的作用,需要比以前更多的实验研究。

人类和动物中的欺骗行为当然也不能低估,因为错误的识别包含有一定的优点,生物体能通过具体的进化途径发展一种行为方式,去单方面地利用其他生物体(如燕八哥)的关怀回路。同样,动物可以相互利用对方的情绪回路,产生种内和种间的各种相互性利他主义。在认知进化发展的某些阶段,欺骗行为和合作行为刚好取得平衡。这时,只有通过学习才能确定何者得到明显的表达。实际上,"人性"的进化就是这样促进的。社会合作(群体猎食和其他形式的群体团结)所提供的剧烈竞争,从较原始的自我保存欲望上来说,可能是人脑发达的主要因素。是不是人类的语言能力已经发展到能对其他神经回路实施合作性调节和欺骗性调节?如果是这样的话,内在的帮助倾向(和统治欲望)可能是埋在人类语言性联合皮层的深部结构之中。

在讨论我们人类自身的利他主义时,推广动物的资料必须和实际结合,这个实际是皮层得到高度发展的人类不过是几百万年的进化发展的结果(古代澳大利亚猿人的脑比现代类人猿稍大一点)。最近有一项挑战性的有关线粒体 DNA 的研究表明,现存的所有人类系别都来自估计 20 万年前的同一个非洲母系。从遗传学方面来看,每个人类家庭都有非常同源的基因库。显然,从我们人类短暂的历史中发现,我们的大脑不仅赋予我们狡猾和欺骗的高超能力,同时也赋予我们公正、积极和与别人友好地相互信赖的崇高观念。我们的新皮层是否能产生有专门目的的社会功能,还是一个可望而不可及的可能性。过去 200 万年冰河时代中"人类条件"的进化,使人类获得了其他灵长类所没有的特殊的社会适应和情绪适应能力。这种适应能力能内在地促进帮助行为。食物分配上的共享、非动情期的性接受、浪漫的爱情(从而形成相对牢固的配偶联结形式)以及新型的(尽管还没有完善的)男性养育的发生,都可能在非亲属间建立新的共享和帮助渠道。像羞愧

和内疚这一类深层次的社会感觉是人类所独有的，同时人们都善于以语言来帮助别人。神秘的安慰剂效应(以及其他形式的社会影响)，看来是我们社会属性和沟通能力的整体特征。最近有资料表明，以助人和分忧为乐的人能通过脑内还不太清楚的情绪回路，调制应激激素和免疫过程，从而促进自身的健康。因此，人类之所以能适应于社会帮助行为只是因为它们能促进心理和生理的健康。事实上，哺乳动物某些错综复杂的前社会倾向(pro-social tendency)，如粗糙而乱七八糟的游戏，其最终功能可能不仅是社会技能的精炼过程和社会群体的形成过程，而且也是针对未来社会应激的一种行为预防。最后，人类还有高度发展的意识性知觉和随意的反应选择能力，加上各种现存的和文化上的原因，人类能容易地选择去帮助别人。随着教养和经验的积累，利他倾向将能有效地战胜生物学上根深蒂固的自私倾向。

非常明显的是，利他主义的概念应用于人类便获得了新的维度，即使这些新行为的可能性仍然受到生物学基础的约束。从神经科学的观点看，人类帮助行为的生物学根源可能与脑内情绪系统的特点交织在一起。这种情绪系统是人类和所有哺乳动物所共有的。人脑中新的社会—情绪发展肯定建立在人类出现之前、经过长期进化的古老的情绪回路的基础之上。重申我们的观点，对帮助行为进行神经科学分析最有前途的一点是，帮助别人的倾向最后决定于自身的情绪回路和他人的悲痛发生共鸣。这类回路的研究在神经科学界并未得到足够重视，这主要是因为长期以来一直认为情绪不能像生物现象那样进行严密的分析。实际上，有很多情绪是可以进行分析的。如果这些古老的痛苦回路(可能是人类社会情绪如孤独、悲伤和移情的神经基础)的活动能被他人的情绪表达非条件地激活，那么，人类帮助别人的倾向还是以脑的自私的“欲望”为基础，并对这种情感痛苦回路中的神经活动进行稳态调节。实现这种调节的一种方式是努力去减少别人的痛苦。随着进化以及价值和传统的文化传递，还可通过创办福利机构去实现。侥幸的是，通过两性的重结合和父母的择优进化，产生前社会行为的脑内基本的情感系统不仅引导着学习，也能受学习的影响。通过学习所获得的内在适应性，我们可以缩减或拓宽可觉察到的亲属群体的范围。虽然利他主义不论对哪一种系的动物来说都还不是遗传决定的，但在某些动物中，利他主义可以成为一种习得的行为。如果没有人类大脑的神经命令，一个大家庭便不可能和平共处。除了竞争性自私的古老欲望以外，人脑还可以产生帮助同伴的欲望。就我们的理解，今后要在地球上生存下去的可能性，还是存在于教育之中。

参考文献

Alexander RD (1987): *The Biology of Moral Systems*. Hawthorne, NY: Aldine de Gruyter

Fletcher DJC, Michener CD, eds. (1987): *Kin Recognition in Animals*. London: Wiley

Reite M, Fields T, eds. (1985): *The Psychobiology of Attachment and Separation*, New York: Academic Press

Zahn-Waxler C, Cummings EM, Iannotti R, eds. (1986): *Altruism and Aggression: Biological and Social Origins*. New York: Cambridge University Press

Jaak Panksepp

吴爱勤 译 徐斌 校

层粘连蛋白

结构和特性

层粘连蛋白(laminin)是一种大的糖蛋白(Mr = 800 000)，仅见于基底膜。基底膜是一种将上皮、肌肉和神经与纤维结缔组织分隔开来的厚度为20～50nm的结构。基底膜上的层粘连蛋白与IV型胶原和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)结合成一个规则的网络(图1)。许多早被认识的基底膜的特性(例如细胞的连结作用和组织的形态发生)，现在都归诸于层粘连蛋白分子上功能位点的作用。早在8个细胞阶段，哺乳动物的胚胎中就发现有层粘连蛋白存在，并已从胎盘、腔壁卵黄囊肿瘤以及Engelbreth-Holm-Swarm (EHS)小鼠的肿瘤中提纯得到。在EHS小鼠的肿瘤中基底膜上的蛋白质，一半是由层粘连蛋白构成。自1979年发现层粘连蛋白以来，通过生物化学、电子显微镜和细胞生物学技术的结合，已弄清了许多层粘连蛋白功能和结构上的细节。

层粘连蛋白由三条多肽链组成，一条大的A链(Mr = 440 000)和两条较小的B链(B1, Mr = 225 000; B2, Mr = 205 000)。这三条多肽链排列成十字架形(图2)。层粘连蛋白有许多二硫链，这一点在它的结构中是很重要的。它包括10%～15%与门

冬酰胺连接的复杂的寡糖型碳水化合物,并与几种凝集素相结合。

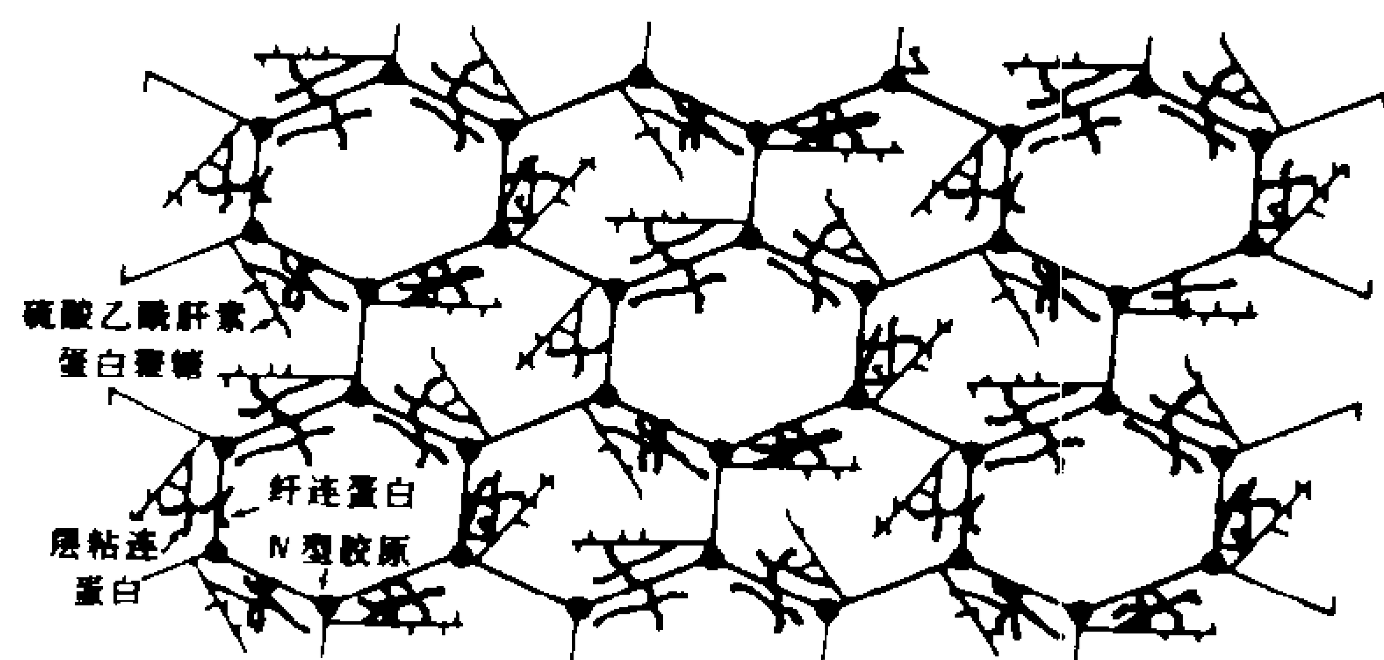


图1　基底膜的模型。显示IV型胶原、层粘连蛋白、纤连蛋白和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,根据特异性结合位点,排列成网络。

对整个分子进行有控制的蛋白质水解所获得的各片断,都保持着细胞的粘附、轴突的分支和与IV型胶原或HSPG相结合的特性。这些研究加上用电子显微镜分析在旋转阴影标本上的配体结合,导致层粘连蛋白分子有功能区的概念(图2)。例如,促进细胞附着的功能区存在于十字架的中央区和长臂上,而促进轴突分支的功能区也在长臂上,IV型胶原的结合点位于短臂靠近末端处(图2)。近来对各个多肽链的cDNA克隆序列进行分析的结果表明,每条多肽链是由不同结构的功能区所组成,它们或者是富于半胱氨酸的重复单位,或者是α-螺旋区,或者是球状区。

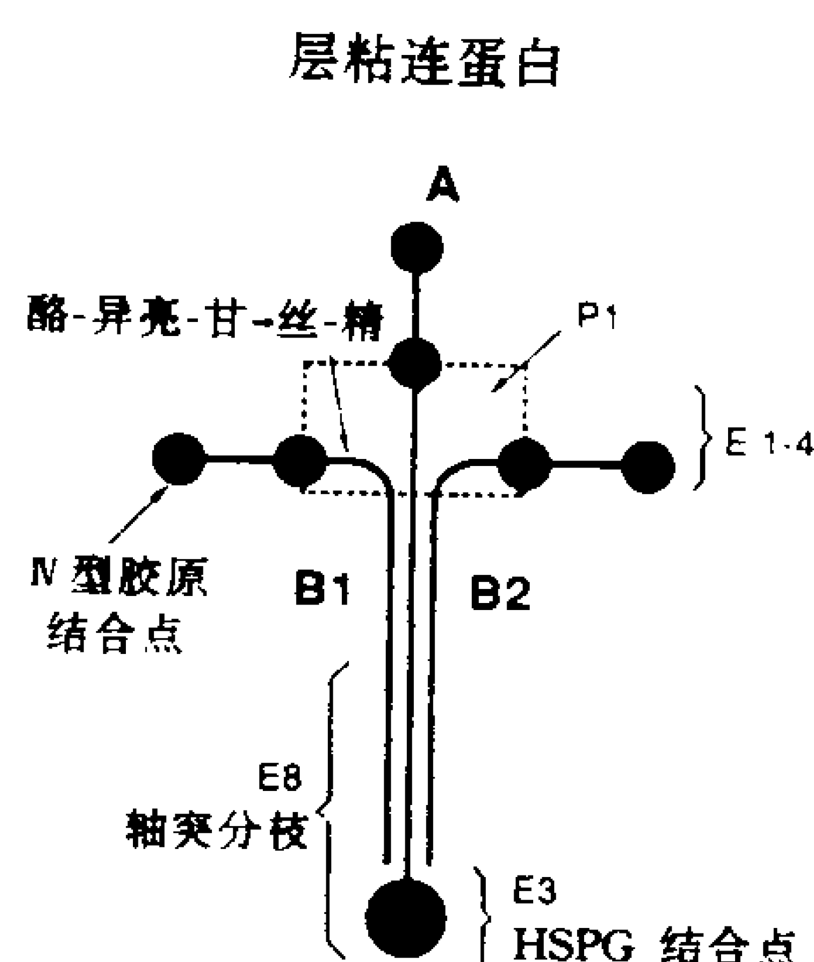


图2　层粘连蛋白的现代模型,表示其十字架形状和三条有球形末端的多肽链(A,B1和B2)。整体维度为77×72nm。几个有特定功能的功能区包括肝素或HSPG结合位点(E3)、Ⅳ型胶原结合位点、轴突分支(E8)和细胞表面附着(P1,E1-4,E8)。在B1链上有一个由五肽(酪-异亮-甘-丝-精)组成的功能区,能与细胞附着。

包括小鼠神经母细胞瘤细胞、腔壁卵黄囊瘤细胞、小鼠胚胎(Reichert膜)癌细胞及EHS瘤细胞在内的许多细胞类型中均已证明,层粘连蛋白的合成是由粗面内质网-高尔基系统所中介的。用F9畸胎瘤细胞系进行的实验提示,全部三条多肽链的基因表达是协调一致的。

轴突分支

1982年,从人类感觉神经节的外植体中发现层粘连蛋白基质能使轴突圈的直径明显增大。层粘连蛋白也能使胸膜畸胎瘤细胞变成神经元或肌肉样细胞。稍后发现,层粘连蛋白基质(0.1～1.0mg/ml)对培养的中枢神经元、外周神经元以及诸如神经母细胞瘤的细胞系的突起分支有促进作用(图3)。原始培养物对层粘连蛋白产生反应要经过1～3d,而神经母细胞瘤的细胞系在数小时内就产生反应。通过对起始时间、神经元极性、轴突分支和轴突长度的专门测量,发现层粘连蛋白能增加轴突总的分支生长,使细胞转为多极形并增加轴突分支。但大多数研究表明,层粘连蛋白并不随着时间而增加轴突的长度。这些研究表明,层粘连蛋白主要影响轴突分支的发生,而对已有突起的延伸没有影响。

层粘连蛋白对神经元的其他作用

与受紫外线照射的层粘连蛋白相对比,有生物活性的层粘连蛋白基质能导向生长锥的延伸。这个研究结果和其他实验表明,生长锥对有生物活性的层粘连蛋白基质的趋向性取决于粘附机制。除视网膜神经细胞外,层粘连蛋白也能加速许多人工培养的原始神经元和细胞系的附着和扩展。发育中的小牛肾上腺嗜铬细胞对层粘连蛋白的反应是,儿茶酚胺径路中酶的含量增加。层粘连蛋白也影响培养中的某些类型神经元的存活。至今还没有证据表明层粘连蛋白能使神经母细胞瘤和神经胶质瘤的杂交细胞系(NG 108-15)增殖,尽管它能促进某些上皮细胞生长。

在体的神经突起促进作用

由于层粘连蛋白是神经内膜鞘的组成部分,并且在体外能刺激神经元突起的生长,它已被用来填充导引管使动物断裂的外周神经轴突再生。在这种条件下,层粘连蛋白不论是作为基膜凝胶的一种组分,还是和其他分子一起,都可加速小鼠坐骨神经的再生。另外,这些再生神经的实验结果加强了这样一种观点,即在胚胎发育过程中层粘连蛋白能引导生长锥沿着特定的外周通路延伸,因为在脊髓运动神经元、脊神经节或三叉神经元最先伸出突起的区域中都存在着层粘连蛋白。

在中枢神经系统,在血管和外界膜的基膜中发现有层粘连蛋白的免疫反应性。在实验条件下,中

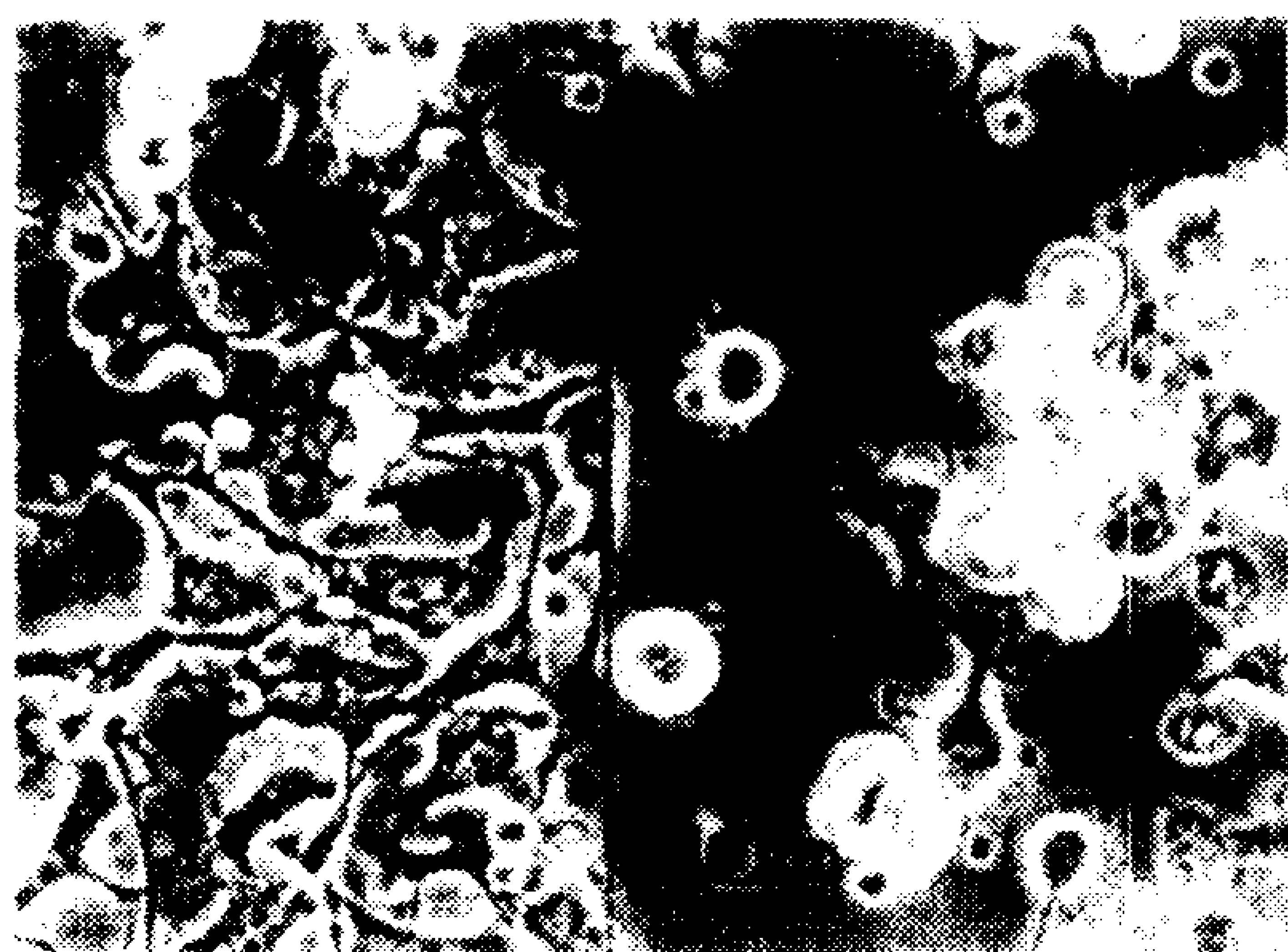


图3 神经母细胞瘤和神经胶质瘤细胞杂交系(NG108-15)在细菌学塑料皿中培养。虚线左边的塑料皿中涂布着层粘连蛋白基质(50μg/ml),虚线的右边则没有涂布层粘连蛋白基质。植入后一小时,在层粘连蛋白中呈现弥散和展平的细胞,并有许多分支突起;而在塑料皿中的细胞是圆形的、成团的,并且它们刚刚开始形成突起。(培养基:DMEM-HAT-ITS,无血清,标尺=10μm)

枢神经系统的神经胶质细胞也能产生层粘连蛋白。立体定位注射神经毒素红藻氨酸可使星状细胞呈现层粘连蛋白免疫反应性。由于注射生理盐水也能引起一定程度的层粘连蛋白免疫反应性,所以星形细胞产生层粘连蛋白看来是对损伤的一般性反应。鱼层粘连蛋白和某些生长相关触发因子的存在,与鱼的视神经再生能力有相关性。而兔的视神经缺乏层粘连蛋白和这些触发因子,所以缺乏再生能力。然而,如果被压坏的兔视神经得到能再生的鱼视神经中提取的生长相关触发因子,则可出现层粘连蛋白免疫反应性。在这些条件下,兔的视神经便能再生。

有证据表明,层粘连蛋白对中枢神经系统发育所起的作用和对外周神经发育的作用相同。在新生大鼠的脊髓中植入层粘连蛋白包绕的硝化纤维,有利于发育中的皮质脊髓束轴突的粘附和生长。层粘连蛋白免疫反应性与发育中的神经管边缘区腹侧纵束通路中的轴突生长有关,并可引导其生长。层粘连蛋白也短暂地出现在沿着神经节细胞轴突生长径路上的神经上皮细胞的终足上。然而,在细胞移行的早期,神经上皮细胞中存在层粘连蛋白的证据是有争议的。

作用机制

一个大的蛋白质水解片段(E1-4)和在十字架中心三条链上的一个较小的片段(P1)对神经细胞和其他类型细胞的粘附是有活性的。DNA 序列分析进一步深入了对这个功能区的研究。已经合成了 B1 链上的一条肽链(YIGSR,酪-异亮-甘-丝-精),它具有层粘连蛋白的细胞附着、化学趋向性和细胞受体结合活性。在长臂上的一个主要片段(E8)上(图2),发现了另一个具有非神经性细胞附着的位点。层粘连蛋白与每种细胞的具体连接位点决定于与这些位点相对应的特异性细胞受体。

层粘连蛋白与轴突分支有关的功能区位于长臂上,也包括结合 HSPG 的部位(图 2),这一片段(E8)也能提高交感神经元的存活。

层粘连蛋白与细胞附着和轴突分支有关的功能区,与神经母细胞瘤和神经胶质瘤杂交细胞(NG108-15)表面分散的受体有关。从细胞膜已经分离出能与层粘连蛋白结合的三种不同的蛋白质。其中的两种(相对分子质量 110 000 和 180 000)中介轴突分支,另一种(相对分子质量 67 000)中介细胞附着。67 000 层粘连蛋白受体的抗体,能与粘附肌肉细胞的 67 000 受体起交叉反应,这提示许多细胞类型均可利用这一受体与层粘连蛋白结合。另外两种结合层粘连蛋白的蛋白质也存在于脑内:存在于一种神经细胞系、一种黑色素瘤细胞系(180 000 和 110 000 受体)和上皮细胞系(110 000 受体)。180 000受体的抗体能阻断轴突分支,但并不阻断在 E8 区底物上与 NG108-15 细胞的粘附。一旦受体与层粘连蛋白结合,是什么机制引起轴突分支加速?这个问题还不清楚。

已经证实,对层粘连蛋白还有另一种受体,属于细胞外基质组分(称为整联蛋白)受体的一个大家族。这一复杂的跨膜受体能识别一种单克隆抗体(CSAT),而这种单克隆抗体能阻断细胞基质对三种细胞外基质的糖蛋白(层粘连蛋白、纤连蛋白和体外粘连蛋白)的附着。把神经细胞和 CSAT 一起孵育的结果,提示整联蛋白受体复合体在轴突延伸和成索方面所起的作用。CSAT 抗体并不能识别与层粘连蛋白结合的上述180 000与110 000受体。这些受体之间的关系,目前还不清楚。

参考文献

Engel J, Furthmayr H (1987): Electron microscopy and other physical methods for the characterization of extracellular matrix components: laminin, fibronectin, collagen IV, and proteoglycans. *Methods Enzymol* 145:3 – 78

Kleinman H, Graf J, Iwamoto Y, Kitten GT, Ogle RC, Sasaki M, Yamada Y, Martin GR, Luckenbill-Edds L (1987): Role of basement membranes in cell differentiation. *Ann NY Acad Sci* 513:134 – 145

Martin GR, Timpl R (1987): Laminin and other base-

ment membrane components. Ann Rev Cell Biol 3: 57 - 85

Louise Luckenbill-Edds
周志菁 译 徐 斌 校

阿斯巴甜(天冬苯丙二肽酯)

阿斯巴甜(aspartame, *L*-天冬氨酰-*L*-苯丙氨酸甲酯)是一种人工合成的带甜味的物质,在 1981 年即被引入食品供应,目前已有近 1 亿人定期食用。服用阿斯巴甜可以改变脑内一些氨基酸的水平,因此可能影响某些神经递质的释放。本文是论证这些神经化学效应,并对社会应如何控制阿斯巴甜及其他可能对脑产生影响的人造食品添加剂的问题作进一步讨论。

阿斯巴甜具有强烈的甜味(相当于蔗糖的 150~200倍),是在 1965 年偶然发现的。当时认为促胃液素参与溃疡病的发病机制,正在进行的一项工业研究计划旨在分离某些肽类物质以抑制这一胃肠道激素的作用。促胃液素的 C 端四肽,色氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-苯丙氨酸-NH_2,是生物测定的一个指标,而阿斯巴甜是合成四肽的中介物。化学家 James Schlatter 在试图重结晶阿斯巴甜时,偶然将一些粉末沾到手上,从而发现了它的特殊甜味。从那时起,花了 16 年时间,最终使阿斯巴甜成为一种应市商品。美国食品和药物管理局(FDA)最初在 1974 年批准将阿斯巴甜用作食品添加剂;后来,由于在食品和药物管理局所收到的关于阿斯巴甜能安全使用的资料可靠性和易于引起脑肿瘤的可能性方面产生了问题,该项批准被撤销。推迟批准阿斯巴甜的一个更实质的原因是担心它或其代谢产物之一(天冬氨酸、苯丙氨酸、甲醇)或某种非酶性分解产物(如二酮哌嗪)可能具有神经毒性作用。

有人设想,天冬氨酸可能具有直接的神经毒性,像新生期啮齿类动物接受很大剂量谷氨酸(另一种酸性氨基酸)后的情况一样,会对内侧基底下丘脑产生损害。还有一些人认为,甲醇对视网膜是危险的,并把苯丙氨酸想象为能产生类似于苯丙酮尿症的脑损害。苯丙酮尿症时,肝脏的苯丙氨酸羟化酶活性几乎完全缺失,导致血浆苯丙氨酸水平大幅度升高,造成不可逆的脑损伤,这类损害被认为是由于氨基酸失衡或苯丙氨酸的某种毒性代谢产物作用的结果。由于阿斯巴甜这种甜味性物质规定使用的只是极少量,它们释放的苯丙氨酸对非苯丙酮尿症患者的脑产生影响的可能性看来是微乎其微的。

1983 年食品和药物管理局决定允许软性饮料中可以含有阿斯巴甜,其消费量便显著增加。至今,有些人最多时饮用的量已大得足以提高血与脑内苯丙氨酸的水平。食品和药物管理局规定阿斯巴甜的“日允许摄入量”(ADI)为 50mg/kg,或体重为 70kg 的成人摄入 3.5 克。这一剂量可使血浆苯丙氨酸提高 200%~300%。由于具有促使苯丙氨酸(和其他大分子中性氨基酸,LNAA)入脑的转运系统的动力学特性,阿斯巴甜对脑内苯丙氨酸水平的影响,既依赖于血浆苯丙氨酸水平,也反向地依赖于血浆中与苯丙氨酸竞争同一脑摄取机制的其他中性氨基酸水平(如酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸)。因此,进食高碳水化合物食物(如面包或糕点)时饮用含阿斯巴甜甜味软性饮料,会增强脑内苯丙氨酸水平的升高(因为糖类引起的胰岛素分泌会降低血浆其他中性氨基酸的水平),而进食蛋白质(如酸乳酪)时饮用这种饮料,则会抑制脑的反应(因为蛋白质使血浆氨基酸水平升高)。

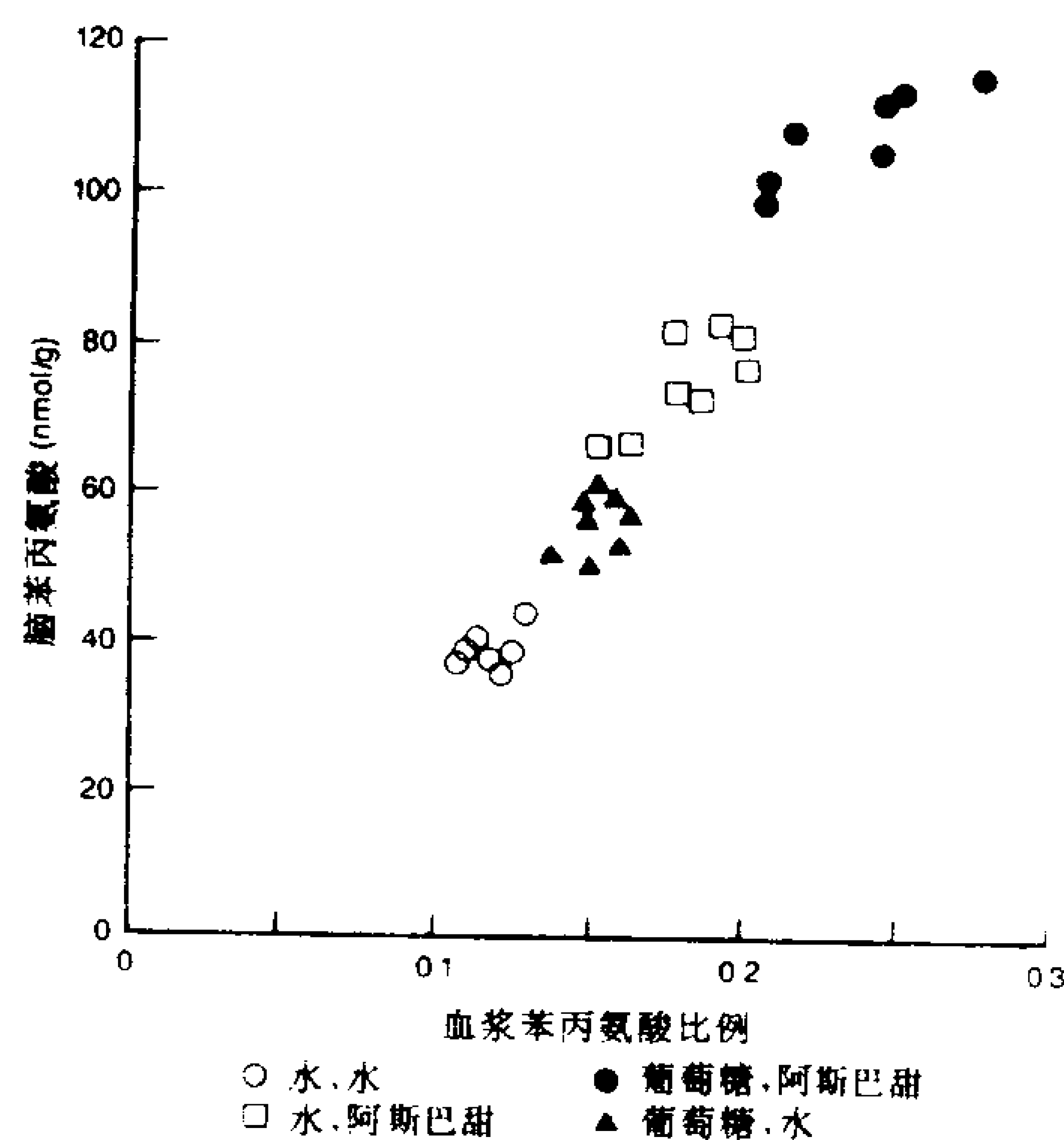


图 1 服用阿斯巴甜后,脑内苯丙氨酸含量与血浆苯丙氨酸比例间的关系。先用水或葡萄糖溶液(3g/kg)给大鼠灌胃,1h 后再用水或阿斯巴甜溶液(200mg/kg)灌胃。再过 1h 处死大鼠。血浆苯丙氨酸比例是指血浆苯丙氨酸浓度与血浆酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸总浓度之比。单独给予阿斯巴甜,脑苯丙氨酸显著增加,与其对血浆苯丙氨酸比例的作用相一致;先给碳水化合物(葡萄糖)再给阿斯巴甜,则其效应加倍。

大鼠的实验证明,同时给予碳水化合物和不同剂量的阿斯巴甜,确能增加脑内苯丙氨酸升高程度(图1)(后来发现,这类研究对人类摄入所给剂量的阿斯巴甜后出现的血、脑苯丙氨酸升高的程度可能低估了30倍。这是因为人类肝脏的苯丙氨酸羟化酶活性远低于大鼠的,而这种酶可使人脑免受阿斯巴甜中苯丙氨酸的影响,主要因为它不但能破坏苯丙氨酸,且能生成酪氨酸,以对抗苯丙氨酸的某些效应,这一点将在后面讨论)。此外,服用大量阿斯巴甜引起血浆苯丙氨酸的大量增加,会降低脑内另一种中性氨基酸(色氨酸)的水平,最后导致5-羟色胺这一神经递质合成减少。

大量增加苯丙氨酸的摄入量(以阿斯巴甜的形式),同时并不伴有蛋白质其他氨基酸的增加,会通过几种不同的生化机制影响大鼠脑内儿茶酚胺的合成:(1)较小剂量(大鼠200mg/kg)能增加儿茶酚胺合成,因为苯丙氨酸能定量地转变为酪氨酸,而酪氨酸是控制儿茶酚胺合成的酪氨酸羟化酶的底物;(2)相反,较大剂量(1000mg/kg)可抑制儿茶酚胺合成,因为血浆苯丙氨酸水平增长的比例大于酪氨酸(反映肝脏苯丙氨酸羟化酶已经饱和),而苯丙氨酸能直接抑制酪氨酸羟化酶活性。利用脑透析技术的近期研究已经表明,确实存在上述两种效应(图2)。如上所述,由于人肝脏苯丙氨酸羟化酶的活性在最佳状态下也是较低的,所以实际上,人们服用任何剂量的阿斯巴甜都能使血浆苯丙氨酸比酪氨酸升高更多。

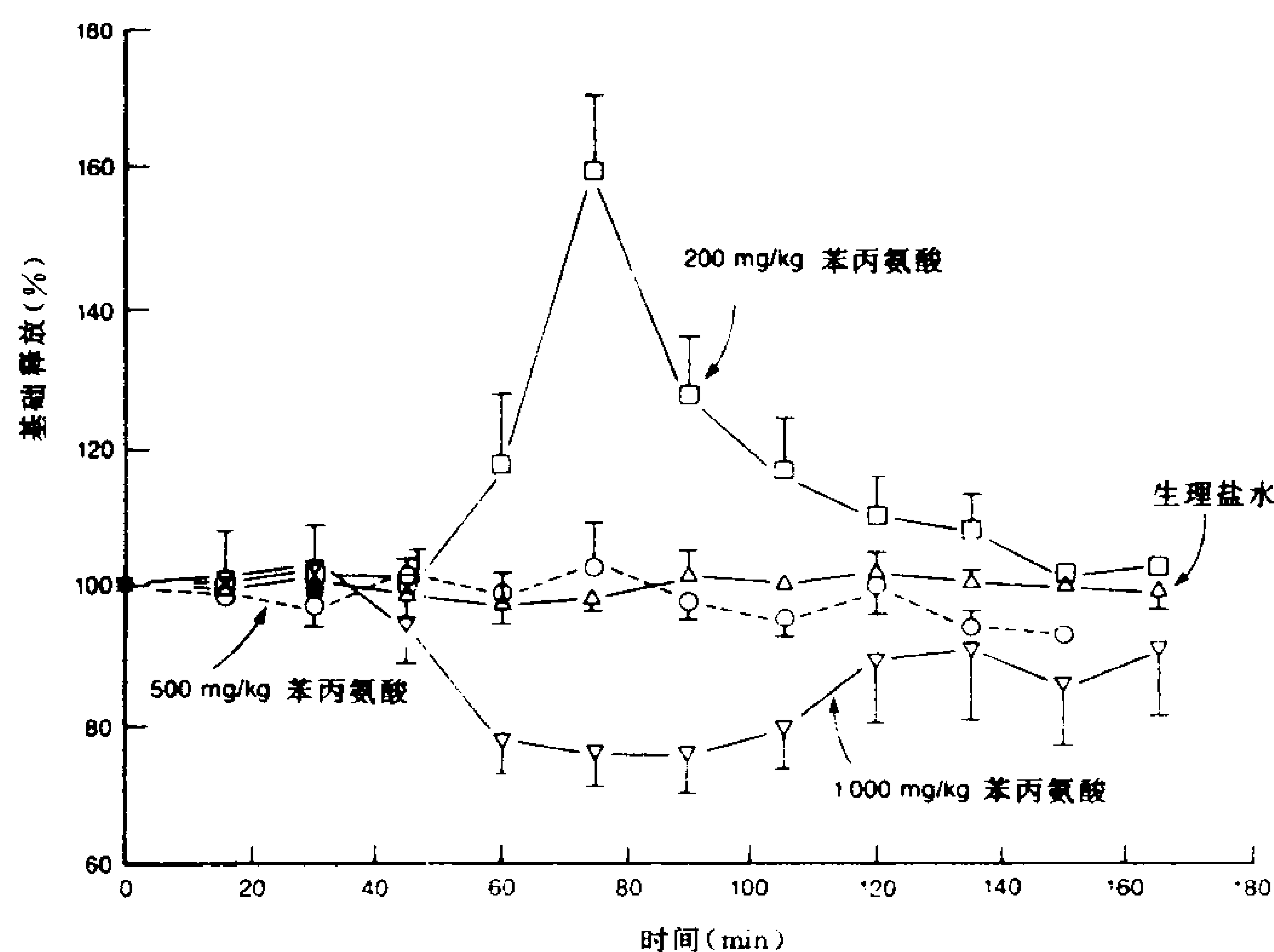


图2 苯丙氨酸对大鼠纹状体多巴胺释放的影响。在氯醛糖麻醉下,将探头置于右侧纹状体,用人工脑脊液(1.5μl/min)灌流3h。每隔15min收集脑脊液标本一次,用高效液相层析法测定多巴胺含量。经过60~90min的基础期后,给予苯丙氨酸(200,500或1 000mg/kg,腹腔注射)。图中纵向直线代表均值的标准误。

服用阿斯巴甜到底能引起人体的神经病学效应吗?已有三千名食用者写信给食品和药物管理局投诉,反映他们的头痛、情绪改变、发生癫痫或癫痫的频繁发作都与食用阿斯巴甜有关。但是至今几乎还没有用阿斯巴甜适当剂量和适当时程的有严格对照的研究去检验这种关系。所以,仍然不能肯定地说阿斯巴甜是不是神经系统症状的起因,更无法说明这些效应是否通过脑内苯丙氨酸的改变及特定的神经递质中介的。出现这种情况的一个原因在于生产和销售新的人造食品添加剂的管理法规。因为在一种添加剂得到批准的前后,不需要有关其可能影响脑内生化成分和行为的数据;也不需要在人体进行检验;当医生或顾客反映可能有不良反应时,公司也不必向食品和药物管理局报告;更没有要求公司在食品标签上标明这类添加剂在食品中的用量。所以,食品生产公司很少主动去收集这方面的资料,因而关于阿斯巴甜参与神经症状发病机制的问题依然是个谜。

参考文献

Wurtman RJ, Ritter-Walker E, eds. (1988): *Dietary Phenylalanine and Brain Function*. Boston: Birkhäuser Boston. 391 pp.

Richard J. Wurtman
金 杉 译 徐 斌 校

阿尔茨海默成对螺旋细丝中的遍在蛋白

遍在蛋白(ubiquitin)是一个由 76 个氨基酸残基构成的小分子蛋白质(相对分子质量 8600),广泛存在于所有真核细胞。人与酵母的遍在蛋白相比,仅有三个氨基酸不同。进化过程中这样高度的保守性提示遍在蛋白有一种基本的生理功能。以游离或结合形式存在的遍在蛋白,被认为参与一些细胞功能:(1)染色质结构的浓缩或遍在蛋白与组蛋白(H2A)结合(形成 uH2A,称为遍在蛋白化,ubiquitination)引起的活性转录基因的表达,(2)ATP-依赖的非溶酶体蛋白质水解作用,(3)细胞表面受体[淋巴细胞归巢受体,血小板衍生生长因子(PDGF)受体]的功能,(4)对不同应激的热休克反应。最近发现,遍在蛋白也是成对螺旋细丝(paired helical filament, PHF)的一个组分。

PHF 是由 2 条 10nm 的细丝缠绕成半周长为 80nm 的一个螺旋,因此,它很容易与正常纤维结构如神经细丝或微管区分开来。这些异常纤维进行性地聚积于阿尔茨海默病人脑部包括皮层锥体细胞在内的一类神经元。一般认为,这些神经元最终死于细胞内缠结(PHF 束)的形成。由于定量神经病理学研究提示,脑内 PHF 浓度和临床痴呆程度相关,因此对 PHF 特性的研究已成为当前的一个热点。然而,PHF 不溶于尿素或十二烷硫酸钠,这就限制了用十二烷硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳去分析 PHF 的组分。为了避免这一困难,我们和其他人采用免疫化学手段,用 PHF 抗体对可溶性组分中的 PHF 前体进行了研究。

PHF 中的遍在蛋白

已获得一个单克隆抗体,它能与 PHF 特异性结合(图 1)。在 Western 印迹中,这个单克隆抗体能非常明显地标记脑匀浆可溶性组分中的一个小多肽(相对分子质量约 5000)。这个蛋白质已经纯化和测序,它的部分氨基酸序列与人的遍在蛋白氨基酸序列相同(图 2)。另外还发现,结合型遍在蛋白的特异性多克隆抗体也能与 PHF 结合。这些结果提示 PHF 含有遍在蛋白。一种新的蛋白质化学方法已经确证,遍在蛋白是 PHF 的一个组分:用浓缩甲酸处理 PHF,切断其二级结构(β-折叠片),然后用赖氨酸内肽酶这种对赖氨酸残基(Lys-X)具有高度特异性的蛋白质水解酶进行消化,所产生的肽类用反相高效液相层析(RPHPLC)分离。用相似的方法处理遍在蛋白,并用 RPHPLC 分离,便得到遍在蛋白本身的肽图。对与遍在蛋白片段洗脱时间相同的 PHF 峰,进一步再作氨基酸组成和部分序列的分析。这样,在 PHF 消化物中已鉴定出遍在蛋白 8 个片段中的 5 个,即 U-2、U-3、U-5、U-6 和 U-7(图 3)。这就毫无疑问地表明,遍在蛋白确是 PHF 的一个组分。

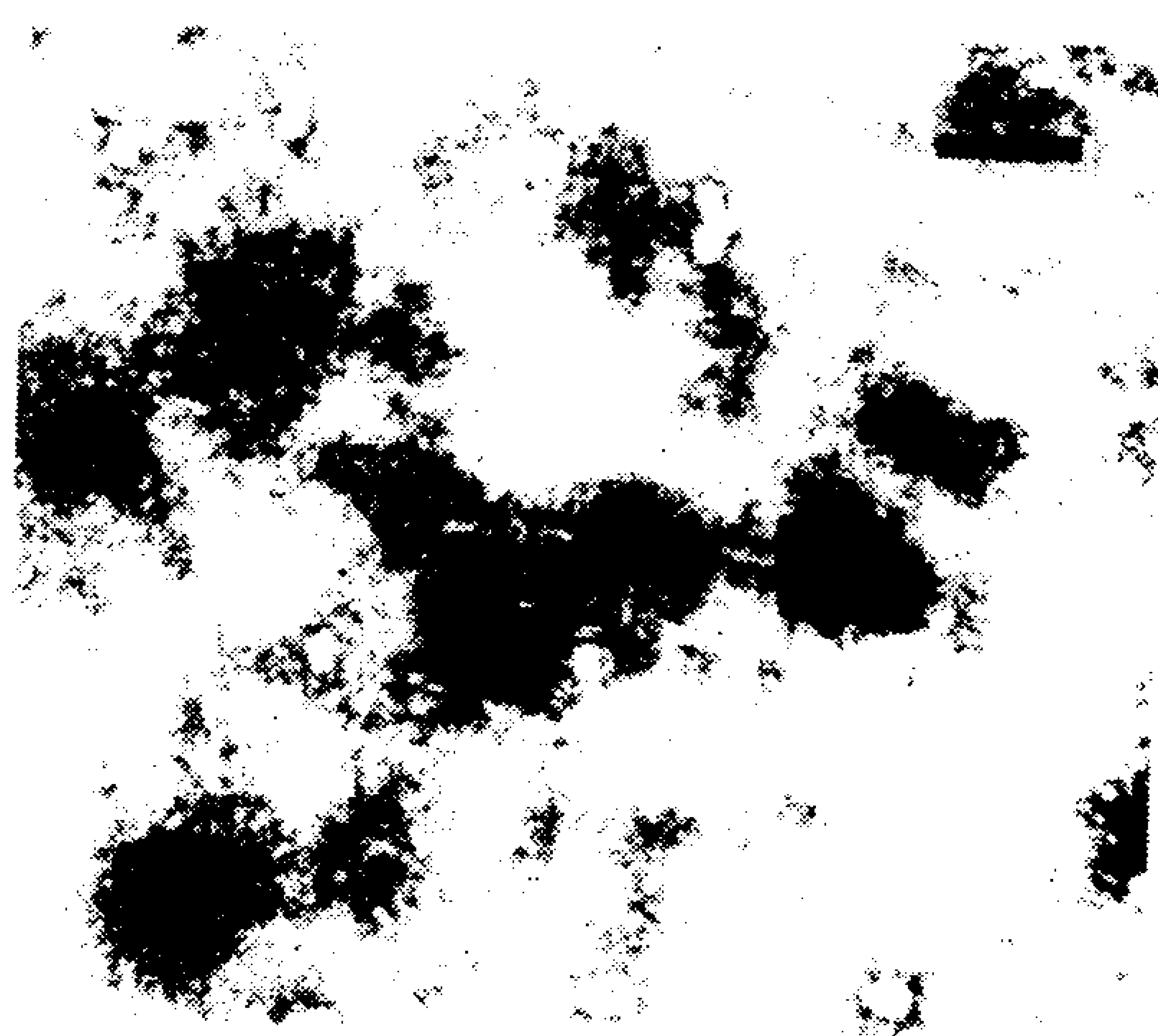


图 1 先用单克隆抗体再用胶体金第二抗体染色的 PHF(标尺:0.1μm)。

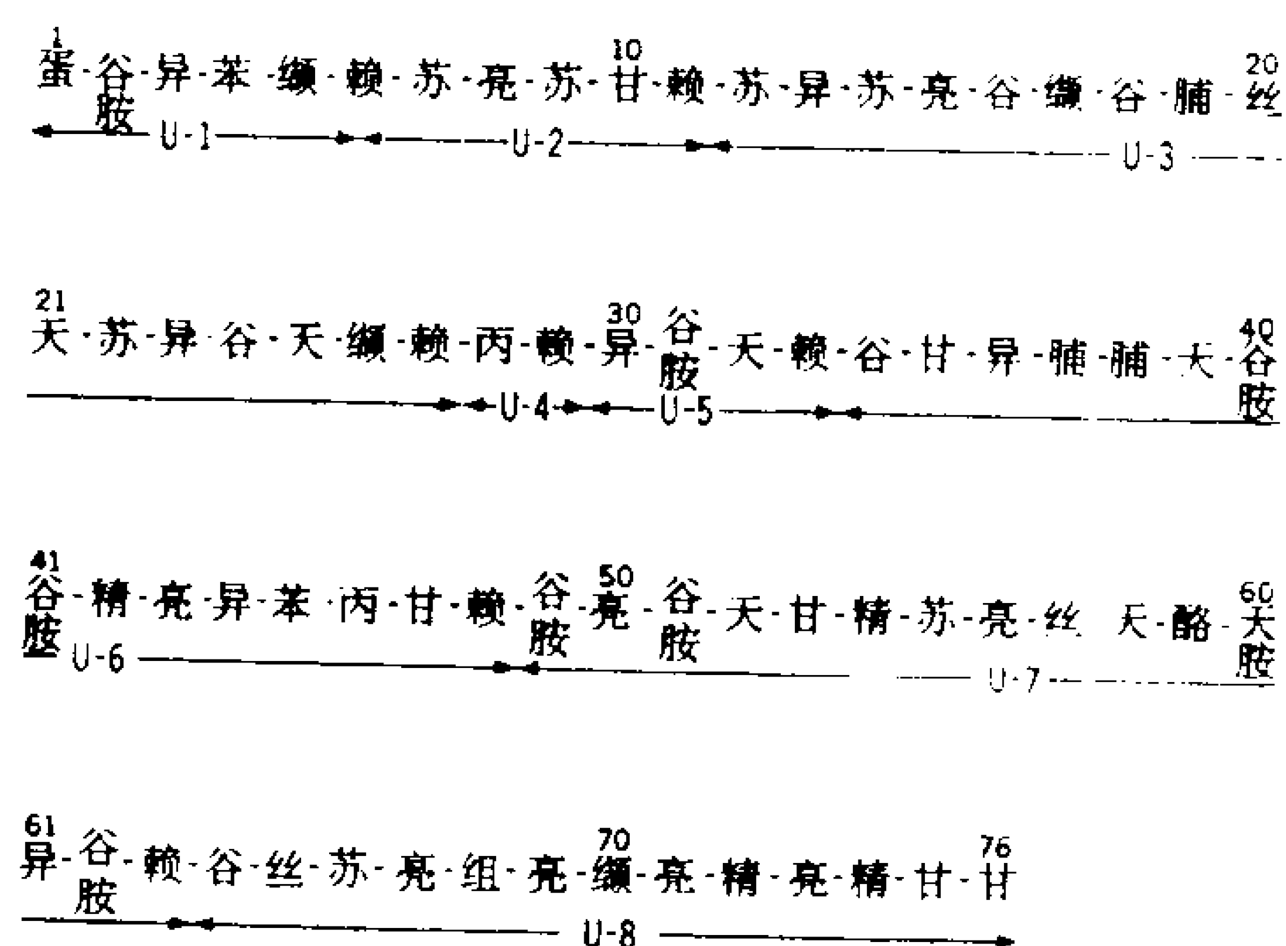


图 2 遍在蛋白的氨基酸序列。遍在蛋白含有 7 个赖氨酸残基,因此赖氨酸内肽酶能产生 8 个遍在蛋白片段(U-1 到 U-8)。

有三个方面的证据支持 PHF 中存在有结合型遍在蛋白:(1)结合型遍在蛋白的特异性亲和纯化抗体能以单克隆抗体同样的方式与 PHF 结合;(2)与遍在蛋白 U-8 片段洗脱时间相同的 PHF 峰(图 3),其氨基酸组成与 U-8 不同;(3)用合成的 U-8 的多克隆抗体能显示一个免疫反应性 PHF 峰,它的洗

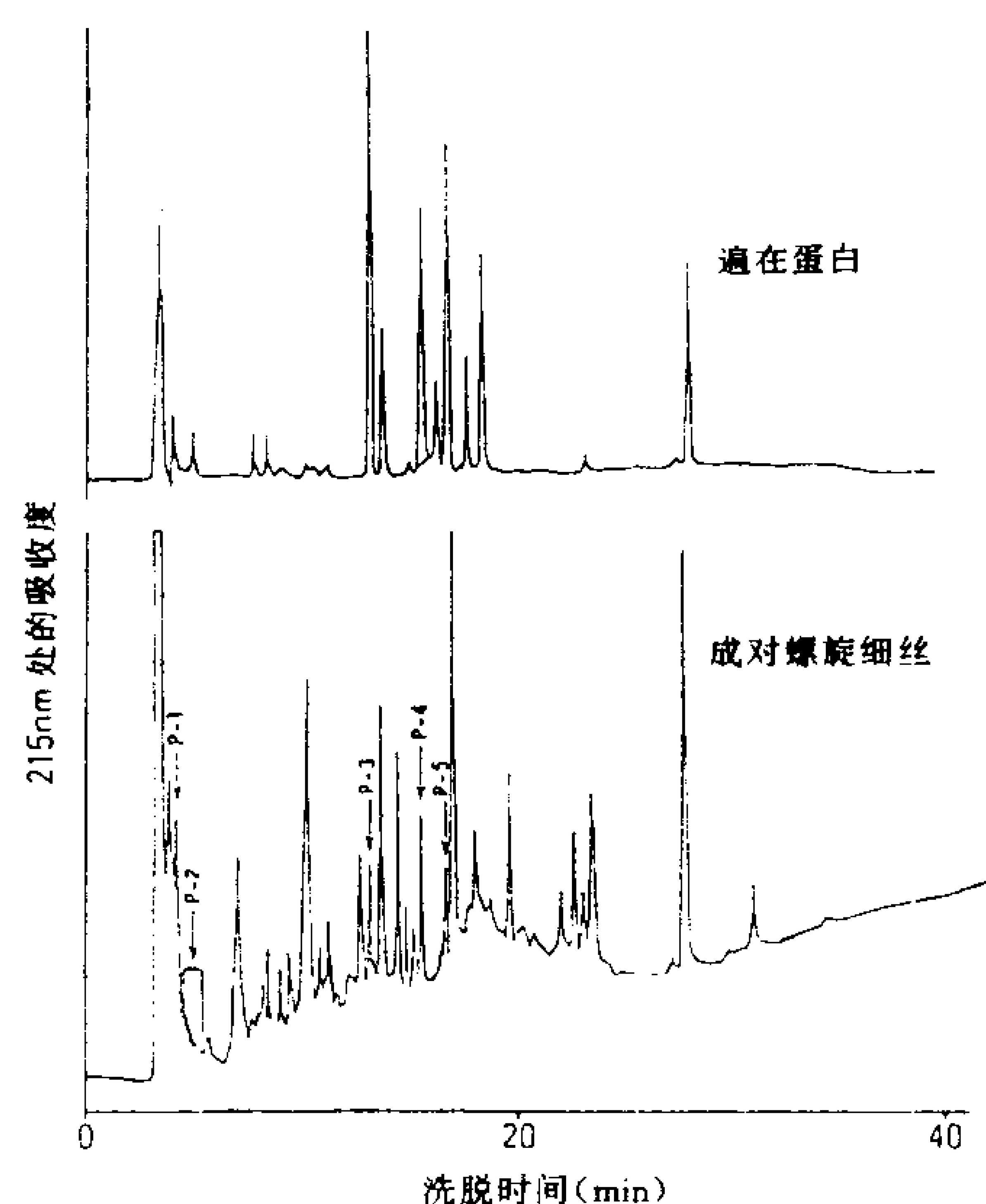


图3 PHF消化物中遍在蛋白片段的鉴定。P-1～P-5是PHF肽的几个峰,其洗脱时间与遍在蛋白各片段完全相同,经第二次反相高效液相层析进一步纯化,并分析其氨基酸组成及部分序列。

脱时间比U-8大大提前,这可以用PHF中存在有结合型遍在蛋白和形成一个含有U-8的独特的"Y型"肽(两个氨基端和一个羧基端)来解释,因为一旦赖氨酸的ε-氨基有了改变,赖氨酸内肽酶不再裂解Lys-X。

目前我们还不清楚PHF中遍在蛋白作用的靶是什么。磷酸化的Tau蛋白也是PHF的一个成分,在正常脑内只能勉强测出,它可能和遍在蛋白有关联。但至今我们还未能找到一个PHF片段同时具有Tau蛋白和遍在蛋白的免疫反应性。这方面还有待于含有U-8片段肽的分离和测序。

PHF中遍在蛋白的意义

如上所述,遍在蛋白与细胞功能的许多方面有关。其中最重要的是,遍在蛋白是ATP-依赖的蛋白分解酶系统中的一个基本成分,这种ATP-依赖蛋白分解酶能选择性地分解异常的或短寿命的细胞内蛋白质。ATP激活的遍在蛋白通过其甘氨酸羧基端与底物中的赖氨酸ε-氨基之间的异肽键,与靶蛋白质共价相连。免疫化学研究表明,神经元含有高浓度的遍在蛋白和活跃的遍在蛋白连接活性。这提示引起蛋白质降解的ATP/遍在蛋白-依赖性通路对维持神经元的正常活动也应该是活跃而重要的。如果遍在蛋白化作用能够使靶蛋白质结构中的折叠打开,那末这个靶蛋白质就能很快地被ATP-依赖性蛋白水解酶降解。因此,只是那些与遍在蛋白结合的(遍在蛋白化的)蛋白质,才易受蛋白水解酶的作用。

根据上文所述可以推测,在正常神经元中并不存在的具有非本源性构型的某些异常蛋白质,通过遍在蛋白化的作用而产生PHF。如果遍在蛋白化作用发生在PHF形成之前,那么阿尔茨海默病患者脑内作为PHF前体的遍在蛋白化的异常蛋白质应该是升高的。然而,我们在可溶性组分中未能找到这种多肽。因而设想这种遍在蛋白化作用发生在PHF形成之后:即第一步先形成不溶性聚集物,随后再是遍在蛋白化。这就可以解释经免疫细胞化学证实的其他类型的包涵体如Pick、Lewy和Bunina小体为什么都是遍在蛋白化的。在Lewy小体中,遍在蛋白抗体只能使其外周边缘明显地染色,这是因为催化遍在蛋白结合的酶的作用所及就在这外周边缘。因此,遍在蛋白化作用出现在Lewy小体形成之后。

应当指出,与含有其他包涵体的神经元相比,含有PHF的神经元的情况是不同的。PHF最终将占据细胞的大部分包括核周体、树突以及轴突末梢;这将转而压倒病变神经元的蛋白质降解系统,导致ATP-依赖的蛋白质水解作用的明显抑制。因此,当PHF本身堆积到一定水平时,将对神经元的功能产生不良影响。

参考文献

Haas AL (1987): Immunochemical probes of ubiquitin pool dynamics. In: *Ubiquitin*. Rechsteiner M, ed. New York: Plenum Press

Mori H, Kondo J, and Ihara Y (1987): Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 235: 1641－1644

Hiroshi Mori and Yasuo Ihara
郭 涓 译 徐 斌 校

阿尔茨海默病:分子生物学研究的最新进展

在过去的18个月中,由于采用了分子生物学技术进行研究,使我们对阿尔茨海默病的了解有了长足的进展。这些研究已使我们能克隆淀粉样蛋白前体(它在阿尔茨海默病病人脑中异常积累)的编码基因,确知淀粉样蛋白前体基因位于21号染色体上,从而得出一个能够解释淀粉样蛋白异常积累的可能

的遗传机制,并发现引起某些类型的家族性阿尔茨海默病的基因。

背景

阿尔茨海默病(AD)是老年人痴呆最常见的原因,在65岁以上人群中的患病率为5%~10%。此外,所有因21号染色体三联体所致的伸舌性痴呆(DS,唐氏综合征)患者,在40岁前都出现AD的病理改变。AD的明确诊断必须要有特征性的脑的病理改变:神经纤维缠结(NFT)和神经炎性斑块。NFT表示神经元内有双螺旋样细丝的堆积,根据免疫交叉反应性,后者似乎和微管相关蛋白有关。NFT的沉积在皮层传出神经元和边缘系统中特别显著,但也见于中脑和脑干的核团,如前脑底核。神经炎性斑块代表细胞外的一种病理变化,主要集中在大脑皮层(尤其是颞叶皮层)和边缘结构。淀粉样蛋白是形成神经炎性斑块核心的一种多肽,在大脑血管周围也有积聚,它沉积在β-褶叠,用刚果红染色,偏振光下可见β-褶叠呈双折射。近年的免疫组化研究揭示,在AD中特别容易受损的胆碱能、去甲肾上腺素能和含生长抑素的神经元及系统中,淀粉样蛋白斑块周围的营养不良性神经末梢可作为其突触前的染色标志,也可作为易损性较低的神经元,如GABA能突起的标志。

淀粉样蛋白前体蛋白

均质性淀粉样蛋白已从AD病人的脑中纯化,它是由42个氨基酸组成的多肽。对淀粉样多肽氨基酸序列的阐明就能够合成寡核苷酸探针,去普查成人或胎儿大脑的互补脱氧核糖核酸(cDNA)库。Kang和同事们(1987)鉴别出一个编码含695个氨基酸的较大蛋白质的克隆。由cDNA推知的氨基酸序列提示,这个淀粉样蛋白前体蛋白(APP)可能是细胞质膜上的一个糖基化蛋白质。淀粉样多肽区似乎邻近于APP细胞外区的潜在跨膜区。尽管三组cDNA大小不同,但都能以此标定APP的编码基因位于人类21号染色体(HSA21)上。由于成人伸舌性痴呆的AD患病率高,APP定位于HSA21上确实是很有趣的。

利用RNA印迹法分析和放射标记探针的原位杂交技术,APP编码基因在组织中的表达已能数量化。RNA印迹法分析结果提示,在人胎组织中的脑、肾、心和脾中APP的mRNA含量相对较高,肝脏中较低。在成人脑中,APP的mRNA水平在皮层的额极最高,小脑皮层、大脑侧裂前的后区皮层和颞叶皮层中等,而纹状皮层、运动皮层、尾-壳核、海马和丘脑较低。用^{35}S标记的RNA探针在成人脑作原位杂交揭示,*APP* mRNA的细胞分布极其不均,海马的锥体细胞内有极高水平的表达,各皮层区显示遍布锥体细胞的放射自显影粒子呈不均匀的层状分布。

近来,小鼠APP的编码基因已被克隆,并定位于和HSA21相对应的16号染色体上。以^{35}S标记鼠*APP* cDNA作原位杂交,显示在大脑皮层、海马锥体细胞、小脑的浦肯野细胞和颗粒细胞有特别高的表达,而富含胶质的区域,如苍白球和内囊,则示低水平表达。值得一提的是,海马锥体细胞的兴奋性毒素损害会去除与之相关的杂交信号,证实*APP*基因在这类神经元群内有显著表达。

由于研究的样本数少,结果还是很初步的。在有AD病理改变的脑内,RNA印迹分析和原位杂交未提示有*APP* mRNA的过度表达。与之相反的是,在DS胎儿和16号染色体三联体的胎鼠脑内,*APP* mRNA有显著的过度表达。两者*APP*基因均有三个拷贝,而正常情况为两个。这一发现提示,几乎所有的DS患者之所以在中年以前产生AD的病理改变,部分是因为*APP*基因的显著过度表达的结果。

阿尔茨海默病的遗传学

根据实际上所有的DS患者在中年前出现对AD病变的易损性和*APP*基因在21号染色体上的定位,似乎有理由假设:AD可能是由*APP*基因和少数位于HSA21上的其他相关基因的微小复制所致。所以,如此小量的复制并不产生DS的完整表型的表达,而只是引起DS对AD病变的易损性。对3例散发性AD和2例染色体组型正常的DS病人白细胞DNA分析的一项初步研究虽然报道了编码*APP*的HSA21基因三倍体和原癌基因*Ets*-2,遗憾的是,嗣后的研究未能证实这一初步发现。另一种推想是,*APP*基因内的突变,影响其代谢沉积,从而导致AD病人的淀粉样多肽的异常积累。最近,Van Broeckhoven和同事们利用*APP*基因的限制性片断长度多态性(RFLP)对后一种假设作了检测。恰恰相反的是,在对两例常染色体显性遗传的家族性AD病人的分析中,发现有*APP*位点的重组,从而说明AD的突变不在*APP*基因上。

虽然*APP*基因直接影响AD病理生理的两种合理假设遭到否定,至少迄今为止检测过的病人情况是如此,但HSA21仍被看成是引起家族性AD病变的一个重要位点。利用DNA重组技术,St. George-Hyslop和同事们在四个常染色体显性遗传的AD家族中发现一个对AD易损性有关的RFLP。值得注意的是,虽然这种多态性紧邻HSA21的所谓唐氏区,但明显地不同于*APP*基因。

淀粉样蛋白和蛋白酶

尽管 RNA 印迹和原位杂交表明,*APP* 基因在脑的神经元内有大量表达,但在脑的斑块低密度区以及脑和外周的非神经元细胞中,同样有此基因的表达。显然,这种细胞分布和 AD 的淀粉样病变的分布形式不一致。三家实验室各自的近期发现对此疑惑作了部分解释。这些研究者发现了另外一个 cDNA,除和过去描述的编码 695 个氨基酸的 *APP* cDNA 密切相关外,另含有 57 个氨基酸。在其中的两项研究中,cDNA 库均为非神经元来源。值得注意的是,这种 168 个碱基对的插入序列和蛋白酶抑制剂的 Kunitz 家族极其相似,和抑肽酶及内-α-胰蛋白酶抑制剂有 50%同源性。在转录实验中,含有蛋白酶抑制剂功能区的 *APP* 具有明确的胰蛋白酶抑制效应。现有的证据提示含有这种功能区的 *APP* 主要在非神经元组织中表达,而脑中则有缺乏蛋白酶抑制序列的 *APP* 的丰富表达。这两种转录被认为源于 HSA21 上的一个共同的 *APP* 基因,不同的只是转录后的过程。由于缺乏蛋白酶抑制会使 *APP* 更易于受到蛋白酶的作用,所以有理由推测,脑内 *APP* 这种形式不同的表达会促进 *APP* 降解产物淀粉样多肽的积累。

结论

总之,这些发现表明 HSA21 上的编码基因主要在家族性 AD 和 DS 的病理生理中涉及。对 *APP* 编码基因的标定和蛋白酶抑制区表达不同的论证,则就更为常见的所谓"散发型"AD 的病理生理中 *APP* 基因产物的异常沉积,提出了一个重要而具有启发价值的问题。对此,应该强调的是,临床证据为晚发型的"散发型"AD 也可能是常染色体显性遗传病。因此,利用分子方法阐明引起共同性 AD 病变的一组疾病的复杂病理生理问题,目前正处于起步阶段。第二个需要提及的重要问题是,HSA21 上编码基因的异常表达机制问题,即它是如何选择性地影响脑内的神经递质系统,并最终产生 AD 的临床表现的。

参考文献

Bahmanyar S, Higgins GA, Goldgaber D, et al. (1987): Localization of amyloid β protein messenger RNA in brains from patients with Alzheimer's disease. *Science* 237:77-79

Bendotti C, Forloni GL, Morgan RA, et al. (1988): Neuroanatomical localization and quantification of amyloid precursor protein mRNA by *in situ* hybridization in the brains of normal, aneuploid, and lesioned mice. *PNAS*, 85:3628-3632

Delabar J-M, Goldgaber D, Lamour Y, Nicole A, et al. (1987): βAmyloid gene duplication in Alzheimer's disease and karyotypically normal Down syndrome. *Science* 235:1390-1392

Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, et al. (1987): Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235:877-880

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, et al. (1987): The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325:733-736

Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, et al. (1988): Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* 331:530-532

Ponte P, Gonzalez-DeWhitt P, Schilling J, et al. (1988): A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature* 331:525-527

St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al. (1987): The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885-890

Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. (1987): Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235:880-884

Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED, et al. (1988): Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature* 331:528-530

Van Broeckhoven C, Genthe AM, Vandenberghe A, et al. (1987): Failure of familial Alzheimer's disease to segregate with the A4-amyloid gene in several European families. *Nature* 329:153-155

Joseph T. Coyle

吕 良 译 吕传真 端木肇夏 校

玩耍行为

何谓玩耍行为(play behavior),目前还没有一致

的定义,即使是对某一特定动物种类而言,也是如此。不同的研究者在同一时间观察同一动物时,他们的结论多数是一致的,但对如何定义玩耍则各有各的说法。最为普遍接受和最为普遍适用的观点是,玩耍的特征是这种行为不需要外来的、可鉴别的奖励。动物玩耍并不是为了获得食物、温暖或性满足。事实上,玩耍通常表现为毫无目的。玩耍行为就像行善一样,行为的本身就是一种奖励。有兴趣的读者可在本文末列出的参考文献里读到大量的、关于定义玩耍的困难的种种讨论。

一些动物在出生的第一天就开始有玩耍行为。北美驯鹿和 wildebeest 小牛在出生一小时之后就会玩耍了。狒狒和猕猴在出生后一个月内就开始玩耍。虽然停止玩耍的年龄比较难确定,但几乎所有种类的成年动物都很少玩耍。玩耍行为特征之一是:个体在一生中玩耍的频度遵循一种倒"U"形规律。在幼年时期,玩耍行为迅速发展,在少年时期达最高峰,然后逐渐衰退。

成年动物若玩耍,他们的伙伴多数是未成熟的动物,而非成年动物。例如:人们发现成年雄鬣狗总是和小雄鬣狗一起玩。与成年动物玩耍方式不同的是,未成年动物倾向于和年龄相当的伙伴玩。然而,某些种类的成年动物之间也有玩耍。例如,非洲野狗在捕猎之前有时参加一种鼓舞士气的集会(pep rally);在人类,男性参加同阶层中的竞技活动直到年纪相当老才停止。

虽然玩耍通常被认为是娱乐性的、非严肃的活动。但社会性的玩耍却融合了合作与竞争两种因素。在某些种类的猴子,拒绝参加玩耍可能引起其他猴子的攻击。玩耍还会使年幼动物暴露于隐蔽的危险面前。在肯尼亚的 Amboseli 国家公园,在玩耍群中的 Vervet 猴一不小心就成为食肉狒狒的牺牲品。未成年猴子在树上相互追逐和打斗可能导致摔死。在人类,大约 2/3 的孩童时期的受伤情况是因为使用玩耍场地上的设施所导致的。此外,无论是人类还是非人类的灵长目动物,玩耍都有可能引起真正的攻击。玩耍也会紧张到相当严重的程度,以致玩耍和攻击的界线完全模糊不清。

玩耍一般在那些需要较长时间到达成熟的动物中较为普遍,但也存在一些值得注意的例外。Galapagos 乌龟和美洲鳄看上去似乎都没有玩耍行为,但这两种动物和人类差不多长寿,甚至比人类更长寿。另一方面,草原犬鼠却只有十年左右的寿命,而幼草原犬鼠却相当喜好玩耍。这似是而非现象的根本原因也许是,不同动物的社会组织的复杂性不同。草原犬鼠是群居的,而乌龟和鳄鱼是独居的。在高度社会化的灵长类动物中,玩耍有助于培养根据社会地位及亲属关系来调整与同伴关系的能力。

年轻动物轻易地就会玩耍起来,但它们不会把一天的大部分时间都花在玩耍上。对大多数动物来说,玩耍占一天活动的比例不到 5%。另外,花在玩耍上的时间多少还受气候的影响。尽管在人类,小孩子们喜欢在雪地里玩耍打雪仗,但大多数动物在气候恶劣时却只能减少玩耍的时间。由于大自然中的动物一天的时间主要用来寻找食物,因此当可获得食物减少时,玩耍的时间也就相应地减少。在被捕获的情况下,玩耍就变得更少了。

在鱼和昆虫,事实上不存在玩耍行为;在鸟类,只有零星的玩耍行为;在哺乳动物,玩耍行为几乎无所不在。发达的新皮层似乎是随社会玩耍能力的发展而自然地进化来的。玩耍能增强认知能力,而这种能力是行为灵活性所必须的。各种各样的行为技能使动物进化出相对大的大脑。大脑不仅影响物种之间玩耍的差别,而且也影响性别之间玩耍的差异。

年轻动物最多的玩耍形式也许是打斗。特别是在灵长类拳斗在雄性动物间比在雌性动物间发生得多,青春期的雄性动物间尤为常见。在恒河猴、狒狒、非洲大猩猩、大象、狮子、袋鼠、松鼠和实验室啮齿类小动物中都发现有打斗玩耍。

另一方面,雌性动物之间则很少玩耍追逐和打斗。在多数灵长目和非灵长目动物,青少年期和青春期的雌性比雄性更爱和幼儿一起玩耍,这种玩耍的方式被称为"扮演母亲",玩耍中运用和某些成年母性行为一样的方式,且在灵长目动物中尤为常见。

性别特异的玩耍方式与成年动物在繁殖任务中角色不同有关。这种玩耍有助于未成年动物发展将来成为一个有性角色能力的成年动物所必须的技巧。尽管有人推理,年轻雄性经常性的粗野玩耍对将来发展打斗能力有益,但支持这种推理的证据却很少。另一方面,大量资料证明未成熟雌性动物和幼年动物一起玩耍有助于提高它们将来的母性照料能力。

如果说在很多脊椎动物中,存在神经解剖学上的性二态特征(sexual dimorphism),那么在年轻动物的各种玩耍行为中也可能会有性二态特征。有证据提示,灵长类动物尿液中的雄性激素影响某些神经结构的性二态特征。对恒河猴的研究得出的三个方面的证据支持以上的观点。第一,只和同龄雌性一起长大的雌猴,粗野玩耍的频率不比和雄性一起长大的雌猴高,表明雄性猴的存在并不抑制雌性猴的

粗野玩耍;第二,接触尿液中雄性激素的雌性猴的粗野玩耍次数比其他雌性猴多。由于出生前接触雄性激素的效应与出生后接触雄性激素的效应不一样,所以似乎存在一个“危险期”,在这一时期,雄性激素能改变大脑和行为的二态性;第三,在出生后三个月内被阉割的雄性恒河猴和正常猴在少年期的粗野玩耍频率几乎差不多,只是前者玩耍时间持续长些。这些发现强有力地提示,支配恒河猴玩耍行为模式的神经机制受雄性激素的复杂的影响。少年期的玩耍行为表达因出生前的雄性激素作用而增强,因青春期的雄性激素作用而受抑制。

在任何脊椎动物,脑对玩耍行为起决定影响的部位还没有被仔细鉴定过。在那些表现玩耍行为性二态特征的哺乳动物,人们可能会推测,脑内对雄性激素敏感的部位可能对玩耍行为是重要的。已知的两个对雄性激素敏感的部位已被研究过,这两个部位分别是间脑的视前区和端脑的杏仁复合体。在大鼠,杏仁核明显与玩耍行为表达有关,而视前区则被证明是不相关的。这种情况在灵长类动物也一样,提示在哺乳类动物,介导玩耍行为性二态特征的神经解剖基础在系统发育中是保守的。

参考文献

Fagen R (1981): *Animal Play Behavior*. New York: Oxford University Press

Goy R, McEwen BS (1980): *Sexual Differentiation of the Brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press

Smith EO, ed. (1978): *Social Play in Primates*. New York: Academic Press

Symons D (1978): *Play and Aggression: A Study of Rhesus Monkeys*. New York: Columbia University Press

Steklis HD, Kling A (1985): Neurobiology and affiliative behavior in nonhuman primates. In: *The Psychobiology of Attachment and Separations*, Reite M, Field T, eds. New York: Academic Press

Robert W. Goy, Fred B. Bercovitch

许明超 译 李葆明 校

表皮生长因子:中枢神经系统受体及活性

表皮生长因子(EGF)是一种小分子多肽,最初是从雄性小鼠颌下腺内分离出来的。在对神经生长因子(NGF)的粗提物进行生物学测定过程中,意外地发现了EGF的活性,即给预产期动物注射后可加快门齿的萌生和过早睁眼,表明EGF可能具有重要的生理功能。虽然EGF对细胞功能的影响是多方面的,但最初的研究大多注重其刺激细胞增殖的作用。由于EGF在颌下腺内含量甚丰而易于提纯,故现已得到明确鉴定。在人类,与EGF等同的是尿抑胃素,后者与EGF有较高的同源性,是一种具有抑制胃液分泌作用的胃肠肽。

现已从cDNA克隆出编码小鼠颌下腺EGF的mRNA并确定了其结构。EGF由53个氨基酸组成,其前体大分子为1217个氨基酸。每一个EGF样的肽段都以一个碱性氨基酸为界,提示可被胃蛋白酶类所水解和加工而释放出来。有趣的是,EGF前体大分子的氨基端含有7个相似的肽段,它们又都不同于EGF,所以EGF前体分子可加工修饰成多种不同的肽,在不同组织和不同时间内所进行的各有其特点的加工修饰即可产生一系列结构相似但功能各异的多肽。令人吃惊的是EGF前体大分子中在邻近EGF的部位还有一个跨膜疏水域,提示EGF前体大分子可能成为一种膜受体。在以一种cDNA作为探针检测小鼠肾脏的前EGF原mRNA时,发现其含量远远高于其表达EGF之所需。此外,抗前EGF原的抗血清确可免疫沉淀出大分子的抗原物质,表明有未经加工修饰的EGF前体分子存在。

和其他肽类生长因子一样,EGF也是先与其靶细胞膜上的特异性受体结合才能产生细胞效应。EGF与其细胞表面受体结合,会引起一系列细胞内的级联反应,其中包括激活EGF受体本身所具有的酪氨酸激酶。EGF与其受体结合之后所形成的复合物聚集在细胞膜上的网格蛋白被覆区,然后内移进入胞内。EGF受体是一种相对分子质量为170 000的跨膜糖蛋白,由完整cDNA所推定出的EGF受体含有1210个氨基酸,其中胞外和内域的氨基酸数分别为621和542个,只有一个跨膜域。氨基酸序列分析表明,它与鸟类的成红细胞增多症病毒(AEV)即v-erb-B转化蛋白十分相似,后者含有鸟类EGF受体的跨膜域和胞内酪氨酸激酶域。AEV引起细胞转化可能导致EGF受体表达提前终止而缺少胞外域,此种异常的调控机制可能在某些神经胶质细胞瘤的发病和传播中有意义,因许多胶质瘤细胞都过度地表达EGF受体。

EGF与神经胶质细胞

1976年在无血清培养的一种人类双倍体“胶质样”细胞首次证明了EGF的促丝裂作用,在来源于

新生大鼠脑的同型胶质细胞上也有同样的结果。在离体培养的新生鼠大脑皮层和小脑的星形胶质细胞上,EGF不仅刺激细胞分裂,而且还有非促丝裂的作用。最近证明EGF可以抑制由β肾上腺素能兴奋所诱发的星形胶质细胞内cAMP水平升高。

在均一的细胞群已证明,星形胶质细胞上有EGF受体(EGFR)存在,每个细胞含有$4\times10^4\sim1\times10^5$个EGFR分子。用抗人类EGFR的抗体对大鼠脑冰冻切片进行标记,可见在星形胶质细胞上有EGFR的免疫反应活性。有人报道在损伤部位周围的反应性星形胶质细胞上EGFR的含量相当高。少突胶质细胞上也有EGFR存在,每个细胞上含有6 000~10 000个EGFR分子。虽然目前认为EGF对少突胶质细胞没有促丝裂作用,但在无血清且化学成分限定性培养的脑细胞集落,小剂量的(10ng/ml)EGF即可提高作为少突胶质细胞标志的髓鞘碱性蛋白和2′3′-环核苷酸3′-磷酸二酯酶的含量,表明EGF对少突胶质细胞也有非促丝裂作用。

EGFR还与神经系统病理有关。如前所述,在中枢神经损伤部位周围的反应性星形胶质细胞上,EGFR的含量甚丰。在一项有关恶性胶质细胞瘤的研究中,发现大约40%的瘤组织上所含有的*EGFR*基因拷贝明显增多,且只有*EGFR*基因异常(如扩增)者的*EGFR*表达才升高。虽然目前尚不清楚*EGFR*在星形胶质细胞正常或异常增殖的调节中的确切作用,但是,在体外条件下正常或肿瘤组织中*EGFR*表达的差异和在体外条件下这些组织对EGF反应的不同都提示EGFR在整体内可能对星形胶质细胞生长的调节起十分重要的作用。

EGF和神经元功能

如前所述,有关EGF的研究工作大多注重其促丝裂作用。最初是在大鼠嗜铬细胞瘤PC-12细胞上发现有EGF的特异性反应,经NGF处理后,此细胞停止其分裂活动而产生复杂的轴索系统,与在体外培养的交感神经元十分相似。在PC-12的一个亚克隆PC-G2细胞,EGF可明显提高一种神经递质合成酶即酪氨酸羟化酶(TH)的活性,它使此酶活性达到最大的剂量比产生相似效应所需的NGF剂量低3个数量级。虽然EGF对PC-12细胞的作用是多方面的,但一般认为都不是单一的神经性反应。在体外培养的大鼠颈上神经节,加入EGF后期TH水平明显升高,然而这不一定是EGF的作用,因为正常对照组的神经元发生了变性。如果真能断定此为EGF的作用,便说明EGF可能是交感神经节神经元的存活因子。人们尚不能断定这些效应是EGF对神经元的直接作用还是由非神经成分所介导的间接作用。EGF虽可提高作为神经性反应特征之一的TH,但却不影响细胞或交感神经节神经元的轴索生长,因此,有关EGF在外周神经元发育调节中所起的作用尚难肯定。



图1　神经元原代培养7天后的相差显微照片。A. 化学成分限定培养(CDM);B. CDM加EGF(10ng/ml)培养。详细操作方法参阅Morrison等(1987)。

想要在中枢神经系统(CNS)中确定EGF的神经营养作用也是相当困难的,迄今为止几乎还没有令人满意的体外CNS模型系统。与在外周神经元所见不同,向原代培养的CNS如大脑皮层、小脑和新生鼠纹状体的神经元加入小至100pg/ml(16pmol/L)剂量的EGF,会明显地增强它们的存活(数天到数星期)和轴索生长的能力,而且它们对EGF反应的剂量依赖性和作用时程非常相似。另一种促丝裂原即碱性成纤维细胞生长因子亦有相似的作用,但其他的促生长因子如血小板衍生生长因子和血栓素则无此作用。由上述事实可以得出的结论是,要么神经营养作用并非为所有促丝裂蛋白所共有,要么虽促丝裂蛋白有神经营养作用但却只限于某些靶细胞群。不论是哪一种情形,在体外培养的

神经元所进行的研究表明EGF对CNS神经元可能具有重要的营养作用。

最近的研究业已证实了上述的体外实验结果。免疫细胞化学研究表明,在成年和发育期大鼠新皮层、前脑的神经元及小脑浦肯野细胞上均有EGFR存在。现有的资料表明EGFR的分布都与在体外培养时对EGF有反应的神经元群完全吻合。大鼠脑内能表达EGFR的神经元十分广泛,目前尚不知道这些神经元就它们的神经递质或(和)神经肽而言是否属于同一类还是属于具有各自递质合成系统的不同的细胞群。

EGF的脑内分布

显然,EGF不论对神经元还是对胶质细胞都有生物学作用。就神经营养作用而言,EGF还是具有一定特异性的,因为在同一种细胞上许多其他的已经明确的生长因子都没有神经营养作用。如果EGF在CNS中确有生理作用,那它就可能存在于CNS中,遗憾的是有关EGF分布的资料十分有限。用放射免疫测定法进行研究的结果表明EGF在脑内的含量极低。最近用免疫荧光技术的研究表明苍白球区的前脑和中脑结构中有EGF免疫反应活性物质(EGF-IRM)存在,但其细胞来源尚不十分清楚,只是根据含有EGF-IRM的神经纤维的形态、长度和定位而推断其存在于神经元而非胶质细胞中。有一研究小组最近报道他们在研究大鼠纹状体内的EGF时发现,向尾核和壳核内注射^{125}I标记EGF后,可在黑质网状区出现放射活性,提示EGF与尾核和壳核内特定的受体位点结合,然后内移并在纹状体黑质通路内顺向转运。美中不足的是他们没能证明EGF是否为受体的内源性配基。用前EGF原的cDNA来检测脑内mRNA表达,结果表明其mRNA含量比其他组织低。从8星期龄小鼠脑提纯的前EGF原的mRNA,其预测表达频率仅为1:200 000。

因此,尽管可以肯定神经元和胶质细胞都可以表达EGFR且均对生理浓度的EGF有反应,但有关EGF为内源性分子的证据尚缺乏说服力。可以想象,其真正的内源性配基是一些由前EGF原mRNA的不同剪接而产生的与EGF相关的肽,或者是转化生长因子-α(TGF-α),后者是一种在结构上同源的也能与EGFR相结合的肽,其mRNA在脑内的含量很高。随着CNS组织体外培养技术的提高和分子生物学技术的应用,有关脑内EGF和相关肽及其作用的研究必将获得令人瞩目的新结果。

参考文献

Fallon JH, Seroogy KB, Loughlin SE, Morrison RS, Bradshaw RA, Knauer DJ, Cunningham DD (1984): Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. *Science* 224:1107 - 1109

Herschman HR (1986): Polypeptide growth factors and the CNS. *Trends in Neurosci* 9(2):53 - 57

Morrison RS, Kornblum HI, Leslie FM, Bradshaw RA (1987): Trophic stimulation of cultured neurons from neonatal rat brain by epidermal growth factor. *Science* 238:72 - 75

Simpson DL, Morrison RS, de Vellis J, Herschman HR (1982): Epidermal growth factor binding and mitogenic activity on purified populations of cells from the central nervous system. *J Neurosci Res* 8:453 - 462

Richard S. Morrison, Joseph R. Moskal

刘 秀 译 陈宜张 校

取向(空间)学习

动物在环境中确定自已取向的能力在广泛的适应性行为系统中起关键作用,包括迁徙、归巢、觅食、藏食、避捕、寻偶和亲子行为,动物可能采取的最简单的空间策略涉及到学习趋向或远离某种特殊感觉线索(趋向性策略),或者学习从一个特殊起点出发作重复的运动序列(习惯性策略)。然而,我们知道哺乳动物和鸟类空间行为的灵活性比以上两种策略所提供的大得多。例如,实验室和野外研究揭示,动物能够:(1)在缺乏与目标相关的特殊地标的情况下行进到一个特定目标位置;(2)从许多不同的方向高效地行进到一个位置;(3)从先前未曾到过的起点采取新的路线到达一个位置。此类证据提示,哺乳动物和鸟类具有特化的神经子系统,来建立和贮存环境拓扑布局的表征(称为认知图),允许其从一个位置准确而适应性地运动到另一位置。这样的环境拓扑表征需要将初始的多感觉表征变换为多模态表征,其坐标独立于动物身体。

哺乳动物的空间学习

关于空间过程在脑内是如何表征的基本信息是从对病人行为的分析而获取的,这些病人患有大脑皮层的局部性损伤。有例证为,后顶叶皮层损毁后伴随有拓扑取向能力的严重紊乱。这些缺损可包括

丧失朝向目标的凝视和到达目标的能力,不能按地图寻路,不能画出几何图,难以基于物体空间关系作出口头报告和图示。损毁背外侧额叶皮层也可损害某些空间能力测试中的表现,但这些损害可能并不反映某一特殊的空间能力缺损,倒更是一种全面的行为紊乱,也许这与时间定序有关,或与被试者对自己运动反馈信息的利用能力有关。对猴的单位记录和损毁研究证实,后顶叶皮层在朝向目标的眼运动或抓握以及辨别物体间空间关系所作的对多模态拓扑信息的分析中有重要作用。因而,在灵长类,后顶叶皮层在组织空间感知中起中心作用。

海马的作用 海马结构对空间记忆过程是必需的。根据实验证据,海马结构是特化为初始贮存环境认知图的最佳候选系统,这一想法最先由 John O'Keefe和 Lynn Nadel 提出。在人类,内侧颞叶损毁,特别在右半球,导致学习新拓扑信息能力的损害,尽管其仍具有表面上正常的空间感知能力。虽然在非人类中并无令人信服的证据显示存在空间信息的半球不对称性。在猴和鼠,海马结构的选择性损毁导致学习和记住环境中重要位置的能力长时间丧失。例如,在 Richard Morris 设计的简单测试中,大鼠在一个大水池中必须学会游到一个位于固定位置的隐蔽平台(图 1)。正常鼠利用位于池外线索的布局来确定其朝向,容易地学会从任何起点直接游到隐蔽平台。海马选择性损毁的鼠虽然容易学会在池中直接游到一个标志,但辨不出隐蔽平台的位置。

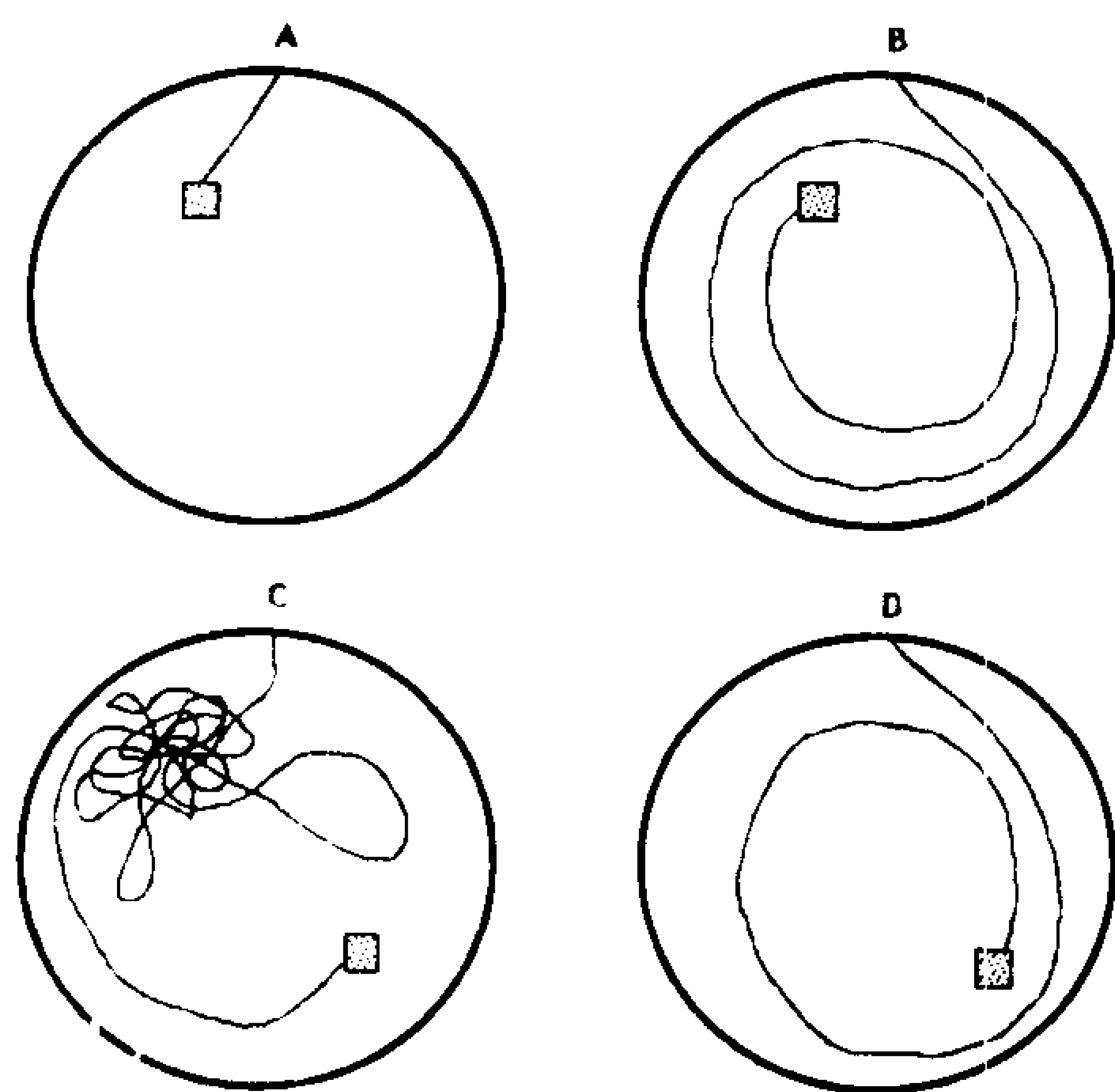


图 1 对照大鼠和用海马内多处微注射红藻氨酸及秋水仙碱而损毁海马的大鼠在 Morris 水迷宫中作业演绩。A 和 B 分别代表对照鼠和海马结构损毁的鼠在最后一轮达到隐蔽平台训练时的游泳轨迹。C 和 D 代表同一对大鼠在隐蔽平台移至水池另一位置的游泳轨迹。请注意,仅对照大鼠在平台原先的位置处持续寻找。

有趣的是,在人类和鼠,如果空间信息是在海马选择性损毁许多个月之前获得的,其损毁效应微不足道。

近来的电生理研究进一步支持海马结构在空间记忆过程中所起的关键作用。对自由运动鼠的单位电生理记录揭示,当鼠在一个环境中到处活动时大多数海马锥体细胞仅在特殊的空间位置(空间野)才发放。John O'Keefe 及其同事最早描述了海马活动的这一性质,现在已被许多实验室所独立证实。每个锥体细胞空间野的位置在海马内并不是以一种有序的方式组织的,即一个特定锥体细胞空间野的位置并不能预示相邻锥体细胞空间野在同一环境中的位置。James B Ranck, Jr 随后的工作也揭示,鼠的背前下托区有的细胞群在其头部指向某一特殊位置时会产生峰电位爆发式发放。这些细胞称为定向细胞或头部方向细胞。这些细胞的偏爱方向各有不同,似乎仅依赖于头部对远距离线索的相对朝向,而不依赖于身体其余部位的朝向,也不依赖于鼠在环境中的位置。

海马结构和长时程增强 海马结构已变成人们偏爱的系统来研究产生突触效能长时程增强(long-term enhancement, LTE)的细胞和分子过程。LTE 仍是阐明长期记忆神经过程最有希望的模型。Richard Morris、Bruce McNaughton 及其同事们近来试图将长时程增强和空间记忆联系起来,已取得了激动人心的结果。将 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂注入大脑内,或对输入到海马结构的穿通路径施加电刺激造成人为“饱和”,从而阻遏海马的 LTE,都会暂时阻抑鼠学习新的拓扑信息,但并不影响非空间的视觉辨认学习。

这样,对广泛种类的动物所做的损伤、药理和电生理研究的证据提示,经过专司空间感知功能的后顶叶皮层处理过的多模态信息进入到海马结构,并在其中作为海马突触效能变化的模式贮存起来。现仍无答案的问题包括:(1)确定获取新的空间信息所必需的海马可塑性的时间区间隔;(2)确定为保持已获的信息必须有海马回路完整性的时间区间;(3)确定海马结构和相关皮层区内突触效能变化的分布广泛程度;(4)评估在海马结构中所有信息是否都必须贮存在拓扑的框架内。

其他动物的空间学习

近来,对取向学习的研究已扩展到非哺乳动物,最注目的是鸟类(归巢鸽)和鱼(鲑)。实验集中在两个中心问题:(1)鉴别出动物在空间学习中所用刺激的类型;(2)确定执行空间任务所必需的神经结构的分布。

空间信息的类型 已积累的证据表明,鸽在远程飞行和归巢时其嗅觉刺激与视觉刺激同样重要。研究表明,阻塞鼻孔或切断至大脑嗅通路将明显扰乱鸽的归巢能力。特别地,嗅觉缺失的鸽当从地平线以外的地点释放时难以定位其巢窝。

其他研究者着重研究鸽在空间行为中是如何利用天然地磁场的。对地磁场在归巢行为中的作用的兴趣产生于早期的观察,即扰乱地磁场的太阳耀斑会扰乱鸽归巢,以及鸽在天然磁铁矿床上空飞行时会迷路。通过手术将磁铁固定于颅骨的实验进一步证明,磁场的扰乱会扰乱归巢能力。

与这些成功的早期野外研究形成对照,近来在实验室中的工作未能获得鸽地磁场能力的甚至是简单的条件化。这样的工作与其说是对地磁场感觉的存在提出质疑,倒不如说强调了需要充分了解磁场感觉的性质。

研究野生状态动物行为的个体生态学家,长期以来也对鲑的空间学习感兴趣,特别是有关鲑从其家乡溪流大迁徙至海然后又返回的情况。嗅觉信息清楚地起了作用。先前认为鲑在从幼年到成年阶段的转变期铭记了其家乡溪流的气味,这成为迁徙时获取空间信息的关键因素。现在,某些研究者确信,在嗅觉引导的归迁中,同种鲑的气味与其家乡环境的气味一样重要。

其他最近进展提示,某些鲑种与归巢鸽相似,在迁徙中能使用地磁场信息,这些种包括银大马哈鱼、硬头鳟和虹鳟鱼。

非哺乳动物空间学习的神经机制 在鸟类和鱼类,对介导空间学习的神经结构的鉴别虽正在取得进展,但还远不如哺乳动物。至今主要令人感兴趣的是端脑在空间学习中的作用。鸽的海马被确信为在空间学习中所必需,海马持续性损伤的鸽明显表现出正常归巢能力的紊乱。

相对于鸟和哺乳动物,鲑仅拥有初步的端脑组构,在背侧端脑确有前脑区域,表现出与哺乳动物海马可相比的解剖和化学性质。毫无疑问,鲑空间学习的进一步研究将集中于这些区域,就像海马一直是鸟类和哺乳动物空间学习神经基础的焦点一样。

参考文献

De Renzi E (1982): *Disorders of Space Exploration and Cognition*. New York: J. Wiley & Sons

Hasler AD, Scholz AT (1983): *Olfactory Imprinting and Homing in Salmon*. New York: Springer-Verlag

Morris RGM (1981): Spatial localization does not depend upon the presence of local cues. *Learning Motiv* 12:239 - 260

McNaughton BL, Morris RGM (1987): Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends Neurosci* 10:408 - 415

O'Keefe J, Nadel L (1978): *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press

Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B (1983): A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate-or colchicineinduced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav Brain Res* 7:133 - 153

Robert J. Sutherland, G. Lincoln Chew

沈公羽 译 杨雄里 校

咀嚼活动的神经控制

咀嚼是一种为吞咽和消化作准备的磨碎食物的活动。这种复杂运动的发生主要取决于下颌肌、舌肌和一些面部肌肉的协调活动。一旦这些运动起始,则以高度自动的和有节律的形式进行,很少需要有意识的控制。中枢神经系统的作用是在适当时候协调相应的支配咀嚼肌的运动神经元的活动,为执行咀嚼运动任务,产生所需要的肌肉收缩程度并维持适当的时间。

运动下颌的肌肉分为降下颌骨的开颌肌(二腹肌、翼外肌、舌骨上肌群)和使下颌抬向上颌的闭颌肌(嚼肌、颞肌和翼内肌)。所有这些肌肉均受位于第五对脑神经运动神经核内的运动神经元支配,仅二腹肌后腹例外,它受面神经核支配。

中枢模式发生器的概念

与行动(locomotion)和呼吸一样,咀嚼时基本的和有节律的颌运动认为是受中枢模式发生器(CPG)活动的支配。简言之,CPG是一个细胞网络(即具有起动特性的细胞),在缺乏时相性外周(反射)反馈时,这些细胞被激活并能产生定型的、有节律的运动传出。在早期研究中,Sherrington及其他学者提出,定型的、有节律的咀嚼运动是由口-面反射活动所引起的,此反射活动产生开颌后即返回闭颌。一个接一个的反射"链",使其周而复始并得以保持。表明存在产生肌肉协调的基本的和有节律模式的CPG

的证据来自于实验,其中通过肌肉麻痹和感觉的去神经支配可消除时相性外周反馈。由中枢刺激所引起的节律性咀嚼神经活动在肌肉麻痹后仍能持续,这表明有一个中枢神经元网络对咀嚼的基本节律发生起作用。有趣的是,行动系统(locomotor system)去传入神经实验也能取得相似的结果。也许,就节律发生而言,中枢神经系统结构的一般的基本原理可能也适用于咀嚼系统和行动系统。

咀嚼的起动

毫无疑问,咀嚼的起动是一个涉及高级结构的过程,它涉及额叶、皮层下组织(如基底节、丘脑),以及某些边缘结构(如杏仁核)。在麻醉的实验动物,电刺激这些区域会产生类似某些咀嚼过程的有节律的颌运动(RJM)。例如,刺激兔脑皮层咀嚼区前部会产生快速的咬啃动作,而刺激后部则产生具有明显侧向移动的反嚼模式。显然,所诱发的 RJM 形式取决于中枢神经系统所刺激的确切部位。

CPG 的定位

如果基本的 RJM 模式是由中枢神经元环路所确立的,那末这些环路又位于什么地方呢? 这是一个棘手的问题,因为 CPG 的确切构成至今还不清楚。不过,应用横切和损毁技术已确定:产生基本 RJM 模式的最小神经元底物位于橄榄下核的嘴缘(杏仁核)和三叉神经运动核嘴极之间。在这些界域内,内侧网状结构的一些区域介入咀嚼节律的控制。存在单一的振荡器抑或是多个组合的振荡器目前还不清楚。就行动而言,已推测有控制某一给定关节振荡和偶合协调关节间活动的单位爆发发生器(unit burst genenator)。尽管咀嚼系统只有颞颌关节(TMJ),但可能存在单个的、偶联的单位振荡器控制着来源于参与咀嚼的不同脑神经核的运动神经元。

利用逆行的 HRP 示踪技术显示,投射至咀嚼运动神经元,包括面神经和舌下神经运动神经元在内的前运动神经元,在不同动物标本上定位于脑桥和中脑的侧向或小细胞(parvocellular)网状结构。刺激这些区域的某些部位可产生三叉神经运动神经元短潜伏期的 EPSP 或 IPSP。单细胞记录实验表明,这些细胞呈现与 RJM 节律特殊时相相关联的放电模式。此外,其中部分细胞接受来自咀嚼皮层的投射。至于这些细胞是 CPG 的一部分抑或是接受 CPG 信号的输出神经元,目前还不清楚。

感觉输入和咀嚼运动

尽管基本的节律发生和咀嚼的肌肉协同很可能是由 CPG 输出决定的,但从口周、口内活动和肌肉感受器的感觉反馈至瞬间外周的干扰,对适应不断发生的运动起着重要的作用。这种反馈也可能对高级-顺序加工过程起重要运动觉作用。咀嚼运动期间,开颌和闭颌反射均与 CPG 相互作用。

开颌反射是由低阈和高阈机械感受器所引起的,这些感受器位于口腔的口周和口内,包括牙髓。这些感受器的细胞体多数位于三叉神经的半月神经节内。单细胞记录实验表明,这些细胞多数在咀嚼的关闭阶段是活跃的,此时唇和颊与食团接触或牙齿彼此相互接触。这种低阈口感受器的持续活动有可能在不适宜时机引起开颌反射,但咀嚼时这些传入神经的反射效应是受阻抑的。这种阻抑可能发生在前运动神经元水平,因为在咀嚼周期中的任何阶段张颌运动神经元不进行有效的突触后抑制。

相反,在咀嚼时如咬到尖物或自己的舌头,高阈伤害性传入神经的激活,会产生迅速的开颌反应和立即阻抑进行着的闭颌肌的活动。细胞内记录研究表明,在开颌反射活动时,闭颌运动神经元迅速被一组位于三叉神经上核至三叉神经背外侧的抑制性中间神经元所超极化,这些中间神经元可能将传入冲动置于运动神经元的体部。药理学研究也表明,发生 IPSP 的主要组分是由甘氨酸突触介导的。这种 IPSP迅速降低由闭合肌所产生的强大力量,并使开颌反应得以无阻止地进行。

闭颌肌富含肌梭传入纤维,它们的细胞体位于三叉神经的中脑核。与脊髓反射一样,这些传入纤维活动产生闭颌运动神经元的单突触和多突触的活动。与肢体反射网络不一样,每个肌梭传入的投射频率不在整个运动神经元库中分布,而且不存在开颌运动神经元的相互颉颃抑制。咀嚼时当遇到不可预料的食物坚硬性(负荷)改变时,肌梭输入至运动神经元在产生迅速负荷代偿方面可能起重要的作用。此外,肌梭系统对微小易位的精细敏感性可在行走、跑步和跳跃这些活动中用来产生下颌姿势的稳定。单个单位记录研究表明,许多肌梭传入纤维在咀嚼周期的开颌阶段时显示有放电增加,而在不适宜时机则可能引起闭颌反射。细胞内记录的研究表明,在咀嚼周期的开颌阶段时,闭颌运动神经元,可能受 CPG 活动影响,产生突触后抑制。这有效地阻遏了肌梭输入对闭颌运动神经元的兴奋性作用。

显然,我们只是刚开始理解控制咀嚼运动的神经机制的本质。在以下的几个方面显然需要给予更多的注意:组成 CPG 的神经元成分,咀嚼时 CNS 协调舌肌、面肌活动与下颌运动的神经机制基础,以及咀嚼运动的药理学机制基础。

参考文献

Chandler SH, and Tal M (1986): The effects of brain stem transections on the neuronal networks responsible for rhythmical jaw muscle activity in the guinea pig. *J Neurosci* 6:1831 - 1842

Lund JP, Olsson KA (1983): The importance of reflexes and their control during jaw movement. *Trends Neurosci* 6:458 - 463

Luschei ES, Goldberg LJ (1981): Neural mechanisms of mandibular control: mastication and voluntary biting. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control*. Sect. 1, Vol. 2. JMBrookart and VB Mountcastle, eds. Bethesda: American Physiological Society

Nakamura Y (1980): Brainstem neuronal mechanisms controlling the trigeminal motoneuron activity. In: *Progress in Clinical Neurophysiology. Spinal and Supraspinal Mechanisms of Voluntary Motor Control and Locomotion*, JE Desmedt, ed. Vol 8. pp 181 - 202. Basel: Katger

Scott H. Chandler
陈国治 译

帕金森病，肾上腺移植

历史

帕金森病是在1817年由詹姆斯·帕金森首先描述的神经综合征。虽然该病有不同的临床过程，但有其特征性的四个主要体征：静止性震颤、僵直、运动减少和姿势反射消失。典型疾病常在40岁以后起病。因为它是一种变性疾病，随着疾病缓慢进展，可出现其他症状，包括呼吸和自主性功能紊乱及痴呆。任何一个个体可表现不同程度的一个或多个这些临床症状。其主要神经病理特征是黑质致密部细胞缺失。另一个神经病理特征是Lewy小体的存在，小体围绕在嗜酸神经元胞质内的包涵物周围，典型地表现为周边白晕。伴随形态的改变出现许多生化变化，例如尾核多巴胺及代谢产物的减少，基底核乙酰胆碱及合成酶的减少和某些脑啡呔、缩胆囊肽、P物质、蛙皮素以及生长抑素浓度的减少。一般来说，最重要的生化改变是与多巴胺的减少有关，这种减少可追溯到黑质纹状体通路的变性，反过来也可解释临床体征(图1)。

鉴别特发性帕金森病和帕金森综合征是重要的，因为后者不是一种特定的疾病，而是代表所见的类似帕金森病的临床症状的任何情况，可以包括传染性疾病(脑炎)、中毒(锰，MPTP)和药物性症状(精神安定药)。帕金森综合征可以由干扰黑质纹状体通路从而影响多巴胺的生成、贮藏、释放或受体识别的任何因素所引起。

治疗

在20世纪40、50和60年代帕金森病治疗中就包括外科方法。已尝试了几种不同的方法，包括破坏不同水平的锥体束(大脑皮层、大脑脚、脊髓、脊神经根、脊髓的背柱)、苍白球和丘脑。据报道虽然许多病人有些改善，但外科的副作用似乎超过其正作用，然而真正改变帕金森病的治疗是在1967年由Cotzias首先报道的*L*-多巴的发现。多巴胺治疗的引人注意的反应显著地减少了帕金森病的外科治疗，并导致了帕金森病主要是脑内不同部位多巴胺缺失的假说。虽然帕金森综合征的病理生理比较清楚，但其病因仍是一个谜。最近1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢piridine(MPTP)的发现提出了外源性毒素可能是引起帕金森病的主要因素，MPTP的氧化代谢机制产生过氧化氢，进一步产生高度毒性的氢基团引起细胞死亡。因为每个分子单胺神经递质由单胺氧化酶代谢产生一分子过氧化氢，所以细胞破坏机制可能是由过氧化氢和自由基产生所致的。相信，对该疾病病因的更深入的了解将会产生更好的药物治疗方法。

肾上腺髓质移植

动物实验 近年来移植组织到脑的特定和分散区域已发展成为治疗某些神经系统疾病的一种有效的技术。几种动物模型已被用来研究移植组织复原的功能性能力。现已表明，移植可以逆转某些先天性激素失衡、昼夜节律和某些学习任务的紊乱。一般来说，大多数有关移植研究集中在黑质纹状体通路，如图1所示的帕金森综合征的大鼠动物模型，由于破坏黑质或到纹状体的通路可产生旋转性行为，这一模型最为合适，因为许多黑质纹状体通路的病变可以像人一样用*L*-多巴来改善。移植胎儿的黑质或肾上腺髓质组织可以取得类似的结果；完全成熟的肾上腺组织也可应用，但效果稍差。Freed、Björklund及其同事们非常成功地完成了将胎儿黑质移植到病变的大鼠脑中，产生新的多巴胺能神经支配并明显减少旋转行为。虽然黑质移植能在脑的几个部位中的任何一个上进行，但当它们置于正常

接受多巴胺能神经支配的区域或邻近部位,则可生长得最好并提供最强的神经支配。因为被移植细胞是自发活动的,所以行为效应可能是多巴胺释放到新生突触的接触处或非特异地进入失神经支配的区域或其周围的结果。最近有人提出其他物质如营养因子对恢复也能起作用。

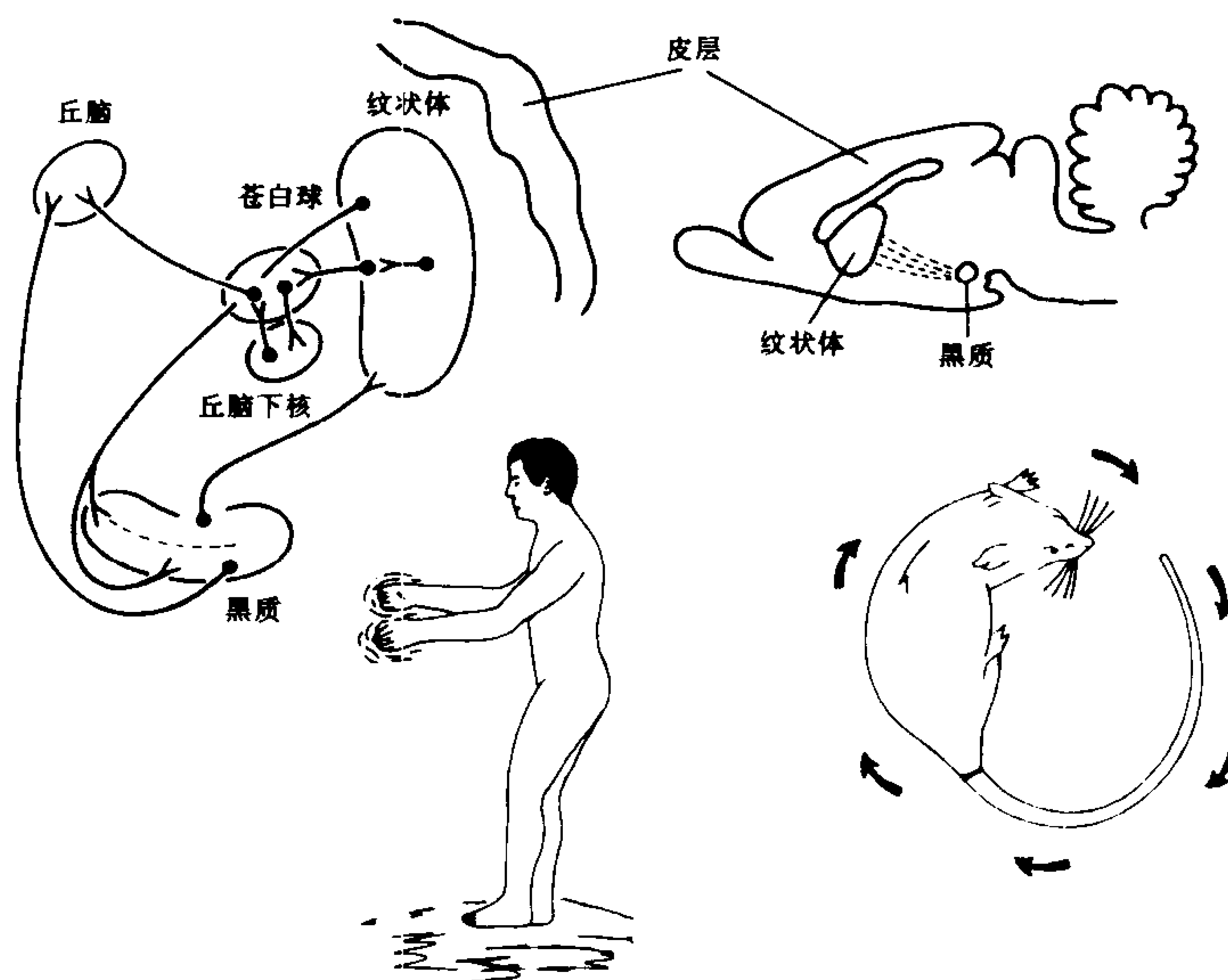


图 1 人与大鼠帕金森病神经解剖通路,包括行为变化方面。

肾上腺髓质移植效应是由于髓质的嗜铬细胞具有与神经元相同的特性,如有贮存和释放儿茶酚胺的能力。再则,嗜铬细胞为了应答环境变化可改变其形态学及生化特性。当嗜铬细胞被移植到大鼠脑的侧脑室时,它们能产生大量多巴胺,有些细胞还能产生突起,但并不能支配宿主的脑。尽管如此,肾上腺髓质移植可以减少旋转行为。由这些移植所分泌的多巴胺可能通过扩散影响宿主脑。这个可能性最大,因为在我们的实验室最近已观察到肾上腺髓质移植到病变的对侧也可减轻运动缺陷。有意义的是,肾上腺移植物的最有效的部位是脑室,而移植物置于纹状体实质内则并不是同样有效的。

人体研究 1985 年瑞典学者首先报道了移植肾上腺髓质到帕金森病病人的临床试验。肾上腺组织来自病人自身的肾上腺。最初两例,髓质组织移植至尾核的实质内持续时间很短。因此,又作了两例手术,这次移植物置于壳核实质,只是在 2~3 个月内移植的对侧肢体有了良好的反应,移植的无效很可能是由于移植至实质内的结果。我们的研究组(Madrazo 和 Drucker-Colín)获得更好的反应。把肾上腺髓质小片段(6~7 块)移植至尾核的空腔内,但又保证小片段与侧脑室的脑脊液接触。这组病人的第一例是在 1986 年 3 月手术的,两年后仍保持良好反应,这一手术方法大约对 50% 左右病人有效,有些甚至改善到能回去参加工作,更重要的是,这种改善是双侧性的。

总评价

在人和其他哺乳动物的神经系统中进行移植以治疗帕金森综合征至今已取得一些成功,显然,有关移植作用机制以及怎样把移植物应用到神经系统其他变性疾病还需要进一步研究。

关于机制,似乎存在几种可能性。最简单的是嗜铬细胞分泌适量的多巴胺并通过 CSF 运送至对侧。然而,从动物研究发现,嗜铬细胞似乎不能长期存活,这就很难解释以多巴胺释放为基础的长期效应。第二个可能性是最近阐述的肾上腺髓质产生的多巴胺释放因子。这一相对分子质量为 54 000 的糖蛋白因子可能间接增加多巴胺释放,随之出现临床症状的改善。然而,这一推论仍难以解释为何能产生长期的疗效。第三个也是最有意义的可能性是产生能刺激黑质纹状体通路再生的生长因子,最近,Bohn 及其同事们已报道了肾上腺移植物能诱导用 MPTP 处理的小鼠的黑质纹状体通路的酪氨酸羟化酶的恢复,因此移植细胞能诱导 CNS 内退行性病变部位的恢复是可以想象的。今后,随着人体移植效果的日益明显。用特殊细胞类型的克隆移植到脑的特定或分散的部位以治疗多种神经系统病变是可以想象的。

参考文献

Azmitia E, Björklund A, eds. (1987): Cell and tissue transplantation into the adult brain, *Ann NY Acad Sci* 495: 1 – 714

Björklund A, and Stenevi U, eds. (1985: *Neural Grafting in the Mammalian CNS*. Amsterdam: Elsevier, pp 1 – 709

Bohn M, Cupit L, Marciano F, Gash D (1987): Adrenal medulla grafts enhance recovery of striatal dopaminergic fibers. *Science* 237: 913 – 916

Cooper IS (1965): Surgical treatment of parkinsonism. *Ann Rev Med* 16: 309 – 330.

Freed WJ, de Medinacelli L, Wyatt RJ (1985): Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. *Science* 227: 1544 – 1552

Freed WJ, Cannon-Spoor E, Krauthamer E (1986): Intrastriatal adrenal medulla grafts in rats. *J Neurosurg* 65: 664 – 670

Langston JW, Irwin I, Ricaurte GA (1987): Neurotoxins, parkinsonism and Parkinson's disease. *Pharmac Ther* 32: 19 – 49

Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ (1987): Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 316: 831 – 834

Perlow MJ (1984): Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 20: 335 – 342

Stromberg I, Herrera-Marschitz M, Ungerstedt U, Ebendal T, Olson L (1985): Chronic implants of chromaffin tissue into the dopamine denervated striatum. Effects of NGF on graft survival fiber growth and rotational behavior. *Exp Brain Res* 60: 335 – 349

René Drucker-Colín

吴笃初 译 陈国治 徐 斌 校

肽类与中枢神经系统疾病

神经肽是一类小分子，由 5～40 个左右氨基酸组成，近年来已引起广泛兴趣。这些肽类的大多数原来认为是下丘脑的释放激素，但后来发现在脑内广泛分布。其他神经肽起初也是从内脏分离出来的，后来也在中枢神经系统中发现。现已确定中枢神经系统有 40～50 种神经肽。神经肽常成族系被发现，如阿片肽，其在脑内的浓度很低（通常以 nmol/L 计），是氨基酸类神经递质的浓度的 1/1000。神经肽的电生理效应常很复杂。一般来说，起始时它们比许多常见的神经递质要慢，可能主要是起调制作用。神经肽常与许多常见的神经递质共存，如 GABA，它们同时释放时可以起易化或抑制作用。神经肽具有广泛生理效应，如痛觉调制、进食、饮水、血压以及警觉，这些效应大部分还在研究之中。

迄今为止，对神经肽的研究一直集中在退行性神经疾病中神经肽的改变。最初希望是能找出特殊性缺陷，如帕金森病的多巴胺缺陷，并用置换疗法进行治疗。这一希望至今虽未能实现，然而已有许多有意义的发现。因为神经肽局限于特殊神经元和解剖通路，它们的变化反映了退行性病变时特殊神经元的选择性易伤性或抵抗性。这些变化的知识有助于评估发生退行性神经疾病的动物模型的真实性。

许多技术已用来检查神经性疾病中的神经肽，包括当今引以为荣的能互补信息的放射免疫测定法和免疫细胞化学法。放射免疫测定法已用于脑脊液及尸解组织的检测。最近把更多精力集中到分子生物学的检测手段上。虽然这些技术刚开始应用于人体病理组织，但不久的将来对 mRNA 及原位杂交的检测将可能经常运用。这些技术也应有助于估价肽类转换的动力学。

对阿尔茨海默病大脑皮层的神经肽已做了许多工作，最主要的神经肽缺失是大脑皮层生长抑素的缺失。神经肽 Y 和 P 物质降低较少，而缩胆囊肽和血管活性肠肽的浓度则相对不变。最近研究也表明，促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）的浓度大大降低。有趣的是，CRF 受体在阿尔茨海默病大脑皮层是增加的，而生长抑素受体数目是减少的。

大脑皮层的神经肽已表明是局限在神经元内，并常与 GABA 共存，在生长抑素、神经肽 Y、缩胆囊肽和 P 物质中也有同样情况。此外，生长抑素和神经肽 Y 在大脑皮层神经元内高度共存（80%～90%）。这些神经元在大脑皮层可以看作为中间神经元，因为极少有证据表明它们有长的突起。

在阿尔茨海默病例中已发现肽能神经元有明显的形态学异常。生长抑素神经元是皱缩的，呈不规则形。此外，其神经丛出现减少，树突增厚和缠结，在某些区域神经元核周体数目也少量减少，然而，纤维丛的异常性似乎更明显。在大脑皮层与海马中可

见神经肽Y同样的异常,生长抑素和神经肽Y均存在于老年斑,并常共存于同一斑块内。然而,这些神经元不含Tau免疫反应性神经纤维三角。20%~30%的老年斑中发现有生长抑素。大多数其他神经肽,包括缩胆囊肽、血管活性肠肽、P物质、蛙皮素、神经降压素和CRF也存在于老年斑中,因此老年斑的肽免疫反应似乎不是特异的。显然,所有的神经递质实际上均可在一些老年斑中找到。最近研究表明,P物质神经元数目,在阿尔茨海默病大脑皮层中可能减少。最近还表明CRF神经元在阿尔茨海默病存有形态学上的异常。

在亨廷顿舞蹈病例中,新纹状体有明显的变性。纹状体内有两类主要神经元——棘型神经元(有明显的树突棘)和非棘型神经元。棘型神经元发出突起至黑质和苍白球。另一方面,非棘型神经元只有局部树状分支的轴突,在纹状体内似乎起中间神经元的功能。在亨廷顿舞蹈病,主要影响的是棘型神经元并早期出现形态学上的改变。GABA、P物质、强啡肽和脑啡肽也存在于棘型神经元中。所有这些物质的浓度在纹状体及其投射部位(黑质和苍白球)均呈减少。最近作者检测了亨廷顿病例中病理上不同程度的GABA及P物质,发现其浓度呈线性减少,并与不同程度神经元缺失有明显相关性。有趣的是在丘脑下核中也见P物质的减少,而丘脑下核明显地与运动功能亢进的疾病有关。

生长抑素与神经肽Y常共存于纹状体非棘型神经元内。早期的发现表明生长抑素的浓度在亨廷顿病的纹状体内增加2~3倍。嗣后,这一发现已被证实,而且还发现神经肽Y也有类似改变。在病理上不同程度的系列病例中,作者发现在最早期病例中生长抑素和神经肽Y增加,但在纹状体进行性萎缩的更严重的病例中其浓度并不进一步增加,这提示随着病理进展,生长抑素及神经肽Y可能有某些损失。在亨廷顿舞蹈病纹状体中生长抑素和神经肽Y浓度的增加,是由于有这两种神经肽共存的非棘型神经元没有受到损害。用组化标记物NADPH-硫辛酰胺脱氢酶以及免疫细胞化学技术进行的研究表明,在亨廷顿病纹状体内生长抑素和神经肽Y神经元数目是增加的。除了近脑室表面可见纤维扭曲和不规则外,这些神经元在形态学上是正常的。最近发现亨廷顿舞蹈病大脑皮层中生长抑素和神经肽Y浓度也增加,这提示在该部位生长抑素和神经肽Y神经元也未受损。然而,用免疫细胞化学法还未能证实这一点。

在亨廷顿舞蹈病的纹状体中缩胆囊肽其浓度没有改变,主要存在于只有少量非棘型神经元的纹状体输入纤维。相反,最近发现血管活性肠肽增加2~3倍,这一发现的意义还有待于进一步阐明。神经降压素和促甲状腺素释放激素两者的浓度在亨廷顿病纹状体中也增加2~3倍。

免疫细胞化学研究已证实亨廷顿病纹状体及其投射部位缺少P物质和脑啡肽的免疫反应。然而,尚有少量的P物质非棘型神经元还保留着,这和其他类型的非棘型神经元未受损害的结果是一致的。最近发现有大的乙酰胆碱脂酶-阳性的非棘型神经元也存在于亨廷顿病纹状体,尽管胆碱乙酰转换酶活性明显减少。

亨廷顿病尸解研究发现,含有P物质、脑啡肽、强啡肽和GABA的内在棘型神经元缺失,而含有生长抑素及神经肽Y的非棘型神经元则相对保存。最近作者在动物身上用实验的兴奋性毒素损伤来复制这种模型,发现作用于*N*-甲基-*D*天冬氨酸受体的兴奋性毒素如奎宁酸,能相对但不是绝对地保留生长抑素及神经肽Y,而GABA和P物质则被耗尽。但相对保留生长抑素和神经肽Y的现象,未见于作用于其他两类谷氨酸受体的红藻氨酸和使君子氨酸的实验。因此,奎宁酸损毁提供了亨廷顿病更好的神经化学模型。

帕金森病时可见黑质有几种神经肽缺失,包括甲硫-脑啡肽、P物质和缩胆囊肽。后者的异常仅反映黑质多巴胺能神经元的损失,因为最近发现缩胆囊肽共存于一部分多巴胺能神经元中。许多帕金森病病人最终发展成痴呆,并常伴有大脑皮层阿尔茨海默型的病理改变。这些病人表现为类似阿尔海茨默病本身的神经化学表现,可见生长抑素的减少、神经肽Y和P物质轻度减少,而血管活性肠肽浓度保持不变。

已对几种疾病作了CSF中神经肽研究,尽管亨廷顿病的生长抑素在基底神经节增加,CSF中的浓度却属正常,GABA的浓度也同样正常。然而,在阿尔茨海默病时,CSF改变似乎较精确地反映大脑皮层所发生的变化。许多研究发现CSF生长抑素及CRF下降,而血管活性肠肽和缩胆囊肽不受影响。有些研究同样发现,阿尔茨海默病的CSF中加压素浓度下降,尸解研究表明在海马中其浓度也下降。

过去几年中,在神经疾病中有关肽改变的知识已有很大进展。遗憾的是,特异的神经递质缺失用来规范置换治疗的希望还未能实现。然而,对退行性病变的特定神经元的选择性易损性的认识已大大地扩大,并已导致动物模型的改进。我们希望这些

将加深对退行性神经病变本质的认识，并最终导致采用治疗手段介入的可能。

参考文献

Beal MF, Martin JB (1986): Neuropeptides in neurological disease. *Ann Neurol* 20:547 - 565

Beal MF, Kowall NW, Mazurek MF (1987): Neuropeptides in Alzheimer's disease. *J Neurol Transm* [Suppl] 24:163 - 174

Rossor MN, Emson PC, Mountjoy CQ (1982): Neurotransmitters of the cerebral cortex in senile dementia of Alzheimer's type. *Exp Brain Res* [Suppl] 5: 133 - 157

Beal MF, Growdon JH (1986): CSF neurotransmitter markers in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 10:259 - 270

M. Flint Beal, Joseph B. Martin

吴笃初 译 陈国治 徐 斌 校

注意缺陷多动症

注意缺陷多动症(ADHD)是以维持注意困难、注意力分散及缺乏冲动控制为特征的一组综合征。它几乎影响2%～5%的儿童，其中部分病例可持续至成年，称为留遗型注意缺陷症(ADD)。经过50多年对ADHD诊断、治疗及预后的研究，其诊断和治疗干预仍存在争议。新近美国精神病学协会(1987)在诊断和统计手册修订版(DSMIII-R)提出诊断标准，称其为原发性ADHD综合征。为了讨论起见，ADHD这一名称将用于人群描述，尽管在个别儿童中过分活动水平可能不是最突出的问题。

过去ADHD有不同名称：ADD、过度活动冲动症、多动或过度活动，有时被作为轻度脑功能异常的同义词。作为诊断的特征性标准有坐立不安或内心不宁(精神不宁)、难以保持所要求的安静(如安坐)、注意力分散、不能完成工作、注意广度缩短以及不顾后果行为意向。进行同质分组研究十分重要的是对该综合征分型，但是有证据表明分型本身是困难的。例如，有把ADHD和行为障碍/反抗障碍合并成(ADHD + CD)作为亚型。

ADHD + CD常存在于许多家庭中，伴有强烈攻击成分的ADHD患儿常常有酒精滥用家族史或伴其他宣泄行为。而无攻击或宣泄成分的患儿很可能无物质滥用及宣泄行为家族史。前者有很高的少年犯罪趋向，而后者则更多表现儿童和青少年认知功能障碍的可能，尽管不是所有ADHD患者都有特殊学习能力缺陷。当然，学术观点的一个亚型是难以构成书面内容。

Loney和Milich(1982)发明一种诊断和鉴别的方法，有可能提示预后和诊断。他们推断多动和攻击有不同的经历，但有一类儿童有着两种特征。为了描述四组儿童，包括仅有多动、仅有攻击、攻击多动和正常或精神病对照组，发明了IOWA(注意障碍/多动伴攻击)Conners Teacher等级评分。这10项评分中前五项类似于前面给出的八个，后5项包括"好争吵的"、"吃苦头的"、"挑战性的"列举在此。可见，IOWA评分在鉴别不同类型儿童优于DSMIII-R。

迄今，有作者建议同时在儿童和家庭中联合应用利他林、苯丙胺或苯异妥英是很有效的治疗方法(Satterfield等，1987)。有些研究者认为仅有注意力障碍/多动成分者对药物有效，然而临床上药物对有注意力障碍和攻击成分患儿均有改善。在某种程度上，这可能是因为通过调查表从继发的情绪反应到确定的基本要素尚不能明确地辨别生理和人格特性，例如期望保护自身行为、某人不希望接触(或者某人感到某人不希望接触)，这是生理特性还是人格特性，临床上问题在于如何从反应中区分本质及如何应用诊断标准，这涉及同质分组问题。

饮食疗法治疗ADHD已得到广泛宣传，然而对照研究表明饮食对治疗综合征是无效的。行为治疗在某些病例可能有效；联合家庭咨询，它们似乎很有效。Zametkin和Rapoport(1987)总结了近50年对ADHD神经生物学的研究。从理论上来说该问题的基础是神经生物化学的功能性失调。

Charles Bradley在1937年发现有注意和行为问题的儿童对安非他明的反应以及后来学者发现对利他林和苯异妥英的反应。由于这些药物均影响儿茶酚胺代谢，从而设想其病理生理基础是儿茶酚胺代谢的缺陷。尽管试验了近20种化合物，有证据表明安非他明、利他林及苯异妥英仍是ADHD治疗的首选药物。其他制剂，如三环类抗抑郁药和单胺氧化酶A或单胺氧化酶A与B抑制剂合用亦有一定程度的效果。

文献不支持单一神经递质缺陷的假说。数项研究在ADHD和正常对照儿童中通过检测体液(尿、脑脊液和血液)中单胺类及其代谢物，以期发现特异的生化变化。检测结果均不一致。少数研究检查在药物代谢上的变化，有结果提示去甲肾上腺素和多

巴胺系统均受累及。总的来说,在多动个体试用l-色氨酸或氟苯丙胺仅得到不肯定的结果,表明与5-羟色胺机制的关系不大。

利他林和安非他明(右旋苯异丙胺)最有效的作用是与它们的吸收时相有关,而不是其半衰期。大多数药物功效的报告是基于父母和老师的报告和(或)诸如连续作业任务、配对家族图表评分、鲍氏迷津年龄评分、无束缚的视野观察几个名字等行为检测改善报告。许多药物或其他化合物的试验是在单盲比较,有时是在相差较大的不相等组中进行。如果它们试验是双盲交叉方法,则趋向应用安非他明作为标准的兴奋剂。据我所知,文献报道很少有交叉研究比较安非他明、利他林和安慰剂的,有这样的一个研究将在下面讨论;另一个是比较安非他明、苯异妥英和安慰剂的效果。前者研究表明,在图形辨别测试中利他林 0.5mg/kg 比安非他明 0.1mg/kg 和 0.25mg/kg 剂量都更为有效,虽然它们均比安慰剂有效。研究者并不认为这意味着通常被认为有希望的安非他明比利他林强两倍。他们亦注意到安非他明有更多副作用。这一资料与通常认为药物之间存在等效反应的看法是相反的。如上所述,第二个研究发现苯异妥英促进选择性注意力而安非他明则促进全身觉醒。

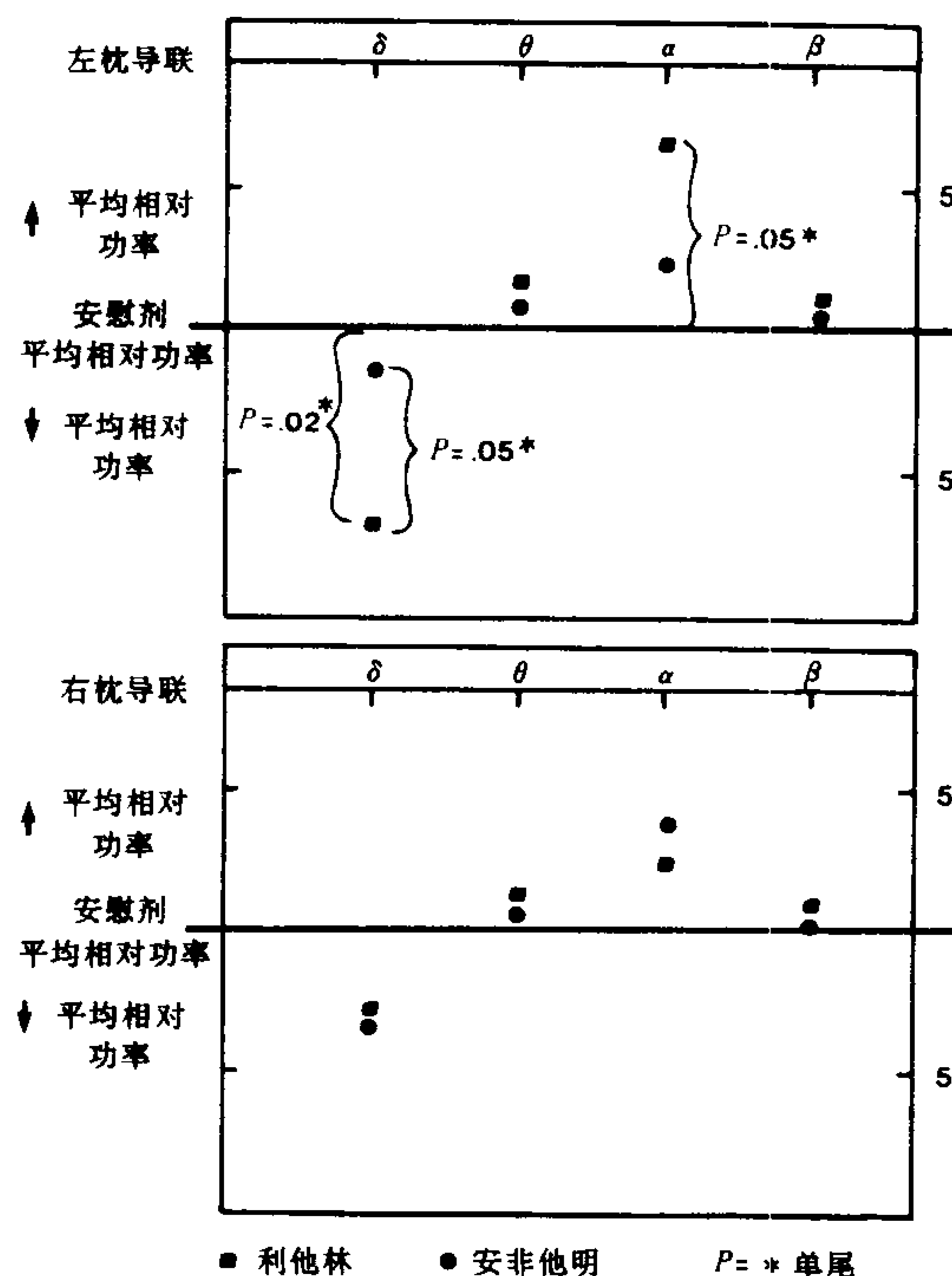


图1 脑电波谱平均相对功率配对 T 检验的比较。

Zametkin 和 Rapoport(1987)的研究支持儿茶酚胺尤其是去甲肾上腺素(NE)代谢在 ADHD 发病机制和治疗中的关键作用。他们认为皮层广泛的 NE 能神经支配是涉及 NE 的部分原因。他们认为 NE 调节是"必要的,但不够",然而亦涉及到多巴胺的调节。

为评价两种最常用药物的不同作用,我们设计一项有行为和神经心理结果测量并外加计算机化 EEG 作为独立结果测定的研究。后者从 19 个导联按国际 10/20 导联系统、单极引导、参考电极连接在耳垂的闭眼活动获得。分析了来自 15 个评价注意力和学习障碍儿童的数据。

在应用 DSM-III 标准诊断为 ADD 的同一儿童中,作安慰剂、利他林和安非他明的双盲交叉研究,我们发现两种药物的不同作用不仅仅表现在行为和神经心理测定中,亦反映在计算机化的 EEG 中。我们有数据表明两种药物不产生相同的计算机化 EEG 改变。

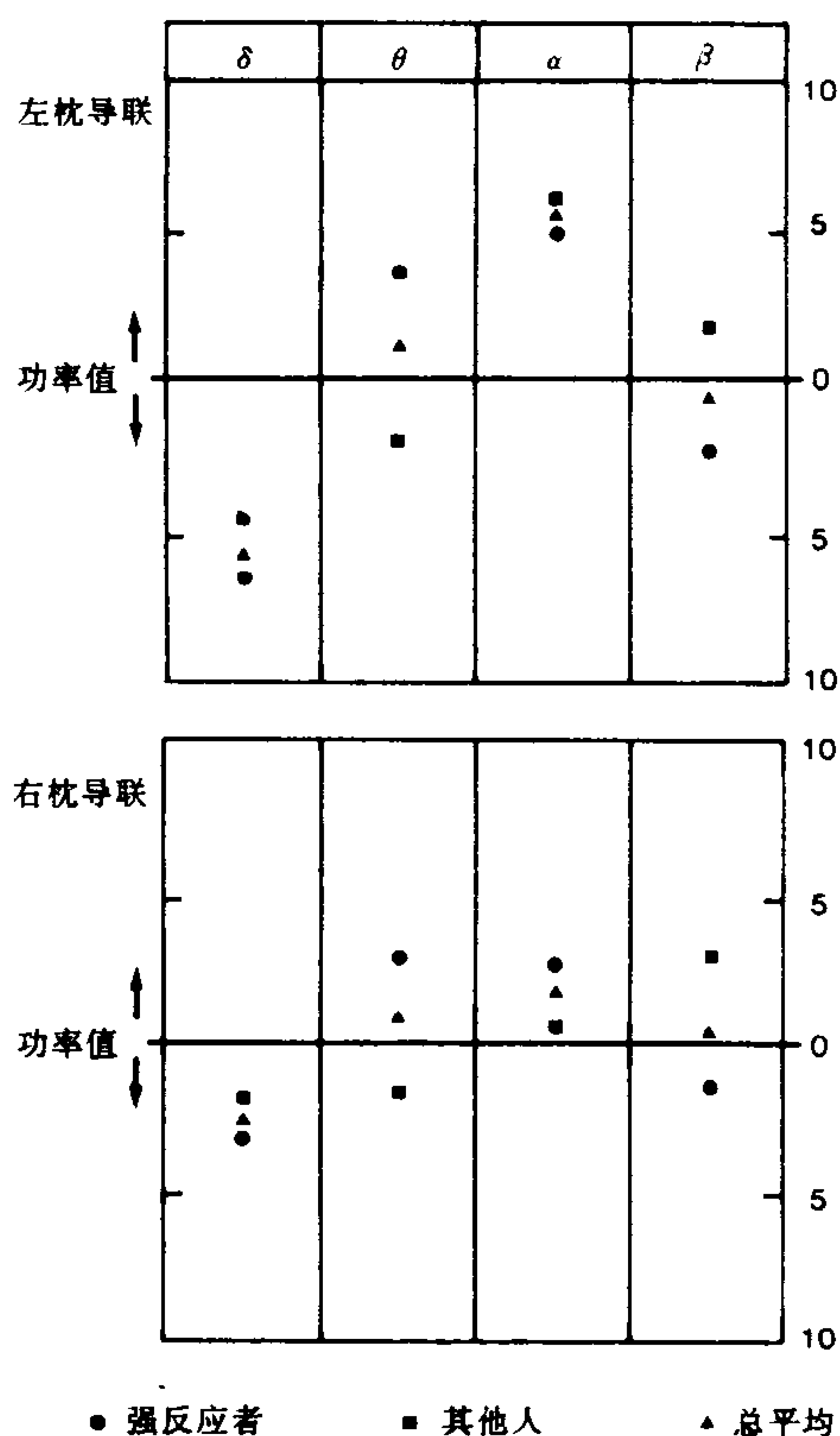


图2 多元分类分析:强利他林反应者。

对于整组而言，利他林可产生较一致的平均相对功率改变，在左枕导联 δ(1.5～3.5Hz)活动减少特别显著，θ(3.5～7.5Hz)活动增加，α(7.5～12.5Hz)活动显著增加(见图1)。在右枕导联的表现与左枕相似，但数值与安慰剂无显著差别。在其他部位也观察到 δ 减少和显著 θ 增加的改变；后者并不一定是病理性的，因为在平均年龄为8岁8个月时一定导联中正常儿童也可有相对较多的 θ 活动。Matousek 和 Petersen 发现正常 EEG 有一个渐进的发育过程，从1岁儿童额导联 52%、枕顶 57% δ 活动，到8岁儿童额导联 49%、枕顶 24% θ 活动，与此相伴的是 θ 活动逐渐增加，这在中央导联尤其显著(从1到8岁，δ 从 50% 下降到 33%，而 θ 自 28% 增至 33%)。

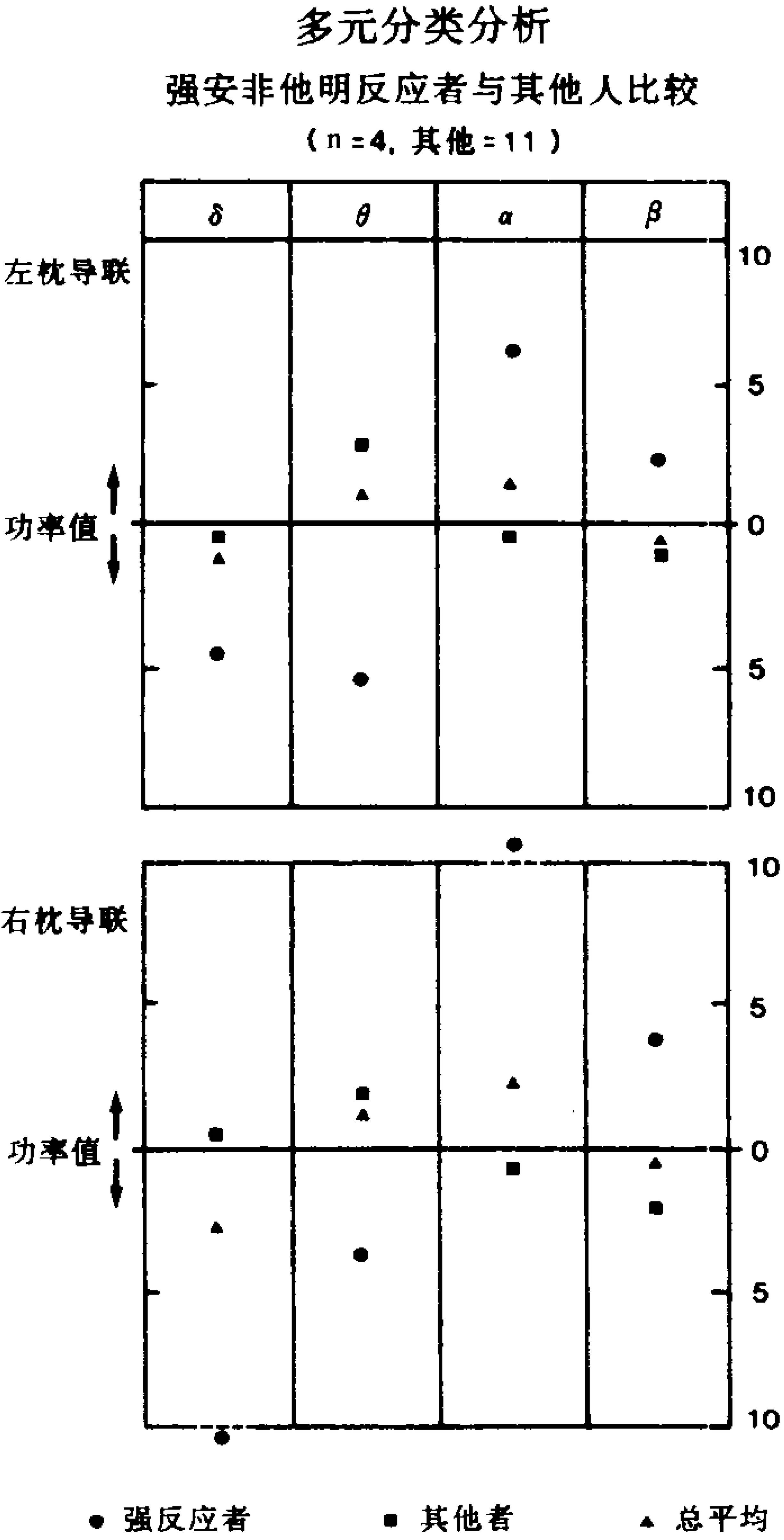


图3 多元分类分析：强安非他明反应者。

初步分析提示 EEG 平均相对功率改变与药物反应的行为和神经心理测定相关。对利他林有强烈行为反应的患儿可能表现为上述反应类型，而对安非他明有强烈反应者则表现不同(图2和图3)。后者例数少，必须考虑到有很高的试验性，特别是涉及安非他明反应的特殊类型。尽管对兴奋剂不同的个体敏感性不同，这些结果提示安非他明和利他林的作用有不同的方式。

在疾病的药物疗效的进一步深入研究中，结合客观的生理检测如计算机化 EEG 和更新的脑显象技术，可在 ADHD 病因、诊断及治疗中提供更明确的结果。

参考文献

Kuczenski R (1983): Biochemical actions of amphetamine and other stimulants. In: *Stimulants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*. Creese I, ed. New York: Raven Press

Loney J and Milich R (1982): Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice. *Adv Dev Behav Pediatr* 3:113－147

Satterfield J, Satterfield B, and Schell A (1987): Therapeutic interventions to prevent delinquency in hyperactive boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26(1):56－64

Zametkin AJ and Rapoport JL (1987): Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26, 5: 676－686

Louise S. Kiessling
董 强 译 陈国治 端木肇夏 校

单核细胞因子和中枢神经系统

近年来，神经肽和激素对免疫系统的调节作用引起了广泛重视，而免疫调节物细胞因子在神经系统发育、功能和病理中的作用却尚未得以充分阐明。虽然人们普遍认为单核细胞和组织中的巨噬细胞不仅介导着许多炎症反应，有时还参与病原体侵入和组织损伤所致的破坏性反应，但实际上它们的功能远不止于宿主免疫防御的前哨作用。它们可以介导机体所有组织对损伤和感染等应激的适应过程和随后的再生性反应，其分泌物质中有些是它们自身所特有的，称为单核细胞因子，后者的作用也不仅限于调节免疫和炎症反应。事实上，可以将单核巨噬细胞看作是流动着的分泌器官，能够感知中枢神经系统(CNS)所不能感知的抗原或生化性刺激并做出相

应的反应。单核细胞因子对附近细胞的分化、发育和功能产生强烈的自分泌作用，对远隔部位的靶细胞则以内分泌形式起作用，藉此将各组织系统和代谢方面的错综复杂的反应协调起来。表1列举了由单核巨噬细胞所分泌的部分调节肽。

单核巨噬细胞与CNS之间的相互作用有两种主要形式。其一是外周巨噬细胞所分泌的单核细胞因子作用于CNS而产生其效应，例如炎症急性期的发热反应和由CNS所介导的肝脏蛋白质合成的变化。反过来，巨噬细胞的功能和单核细胞因子的分泌又受到糖皮质激素的抑制性影响，即通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的中介而间接地受控于CNS。其二则指进入CNS的巨噬细胞和CNS内固有的小胶质细胞的局部作用。尽管巨噬细胞来源于骨髓且形态和功能上与小胶质细胞都存在着明显的差异，但它们在一定程度上却有着共同的表现型和功能特点，都能够通过分泌肽类物质而在CNS发育、内环境稳定和损伤后的再生性反应中起十分关键的作用。在已知的单核细胞因子中，对白细胞介素-1(IL-1)的了解最为透彻，包括IL-1受体分布、CNS中产生IL-1的细胞和对IL-1的反应以及IL-1的可能功能。

表1 巨噬细胞产生的调节肽

A. 单核细胞因子

白细胞介素1：最初定义为内源性致热原，介导细菌性感染发热，因作为一种能增强抗原特异性T淋巴细胞增殖的因子而得名，有α和β两种分子形式。

肿瘤坏死因子(TNF)：在内毒素血症时由巨噬细胞产生，能够溶解肿瘤细胞。与从受锥虫感染家兔血清中分离出来的致恶液质和高脂血症因子相同。

β_2-干扰素或B细胞刺激因子或白细胞介素6：由单核细胞、T淋巴细胞和非淋巴样细胞产生的21KD糖蛋白，调节多种细胞生长、产生病毒抵抗、刺激促肾上腺皮质细胞分泌ACTH。其CNS内的产生和作用尚存争议。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)：刺激骨髓干细胞和小胶质细胞的分化和增殖。

B. 其他调节肽

α-干扰素

转化生长因子-β

成纤维细胞生长因子

血小板源性生长因子

内啡肽、ACTH和其他POMC基因产物

单核细胞因子的自分泌和内分泌功能

正如表1所示，巨噬细胞分泌多种蛋白质，后者不仅加强或者调制免疫防御反应，而且还能对机体内复杂的生理性和组织再生性反应起协调作用。在炎症反应中IL-1和肿瘤坏死因子(TNF)通常是协调分泌的，两者都能产生局部作用如改变内皮细胞的通透性、促凝血能力和前列腺素的产生及刺激滑膜和成纤维细胞增殖，进而影响从动脉粥样硬化到疟疾脑损伤的许多病理过程。在许多靶组织，IL-1和TNF的作用是相似甚至相互协同的，但在某些靶组织则各有其独特的效应。它们对葡萄糖、蛋白质和脂肪的代谢，铁、锌和铜的血清浓度及骨钙的吸收产生强烈的内分泌性作用。糖皮质激素和某些前列腺素都抑制IL-1和TNF的分泌，故最终将限制炎症刺激时的机体代谢和局部组织反应。

α和β-干扰素抑制病毒在细胞内的复制，调节某些细胞的增殖反应并刺激IL-1和TNF的分泌。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)刺激骨髓干细胞增殖分化产生白细胞和阿米巴样小胶质细胞的有丝分裂活动。

总体来说，这些因子的分泌就构成了非特异性免疫反应中的一部分，这种宿主防御系统是位于能够对病原体或抗原的再次侵入而产生特异性免疫活动的淋巴细胞网络之前的第一道防线。简单生物如海星只有巨噬细胞一种免疫细胞，在高等生物虽还有淋巴细胞网络，但应予注意的是其功能与巨噬细胞之间存在着密切关系，且能够大大地提高单核细胞因子的分泌和其他的效应器功能。

激素和神经肽也能调节单核细胞因子的分泌和作用。糖皮质激素抑制炎症反应是早已熟知的，现在发现它能够直接抑制巨噬细胞内单核细胞因子基因的转录。α-黑色细胞刺激素(α-MSH)可以直接颉颃IL-1的某些内分泌和CNS作用(见下文)。血管活性肠肽(VIP)、P物质和5-羟色胺在炎症反应中都产生局部作用，要么影响巨噬细胞自身的活动，要么影响靶细胞对单核细胞因子的反应。因此，巨噬细胞-单核细胞因子系统虽然出现在更为复杂的调节系统如特异性免疫(淋巴细胞)系统、CNS和神经内分泌系统之前，但在整个生物进化过程中却是与它们高度协调起来的。

单核细胞因子与睡眠

睡眠是最显著的而又知之甚少的CNS功能。过度睡眠和嗜睡都被认为是剥夺睡眠和感染疾病的后果。从被剥夺睡眠人的尿或家兔的脑脊液中分离出来的最有效的促睡眠物质是胞壁酰肽，后者是细菌胞壁蛋白糖的组成成分，可与5-羟色胺在巨噬细胞和神经组织内的相似受体部位上相竞争。它强烈地刺激单核细胞因子包括IL-1、TNF和α-干扰素的

分泌。向家兔脑室内注射后三种因子可诱导慢波睡眠的出现并延长其时程和增强脑电图上 δ 波的振幅,而外周给予如此小的注射剂量是根本无效的。其他能诱发单核细胞因子分泌的物质如细菌内毒素或 Poly I:C 也可在家兔模型上诱导睡眠,但由于 α-MSH 抑制 IL-1 的致热作用和肝脏的急性期反应而干扰正常的睡眠活动。不论是发热反应(单核细胞因子是内源性致热原)还是嗜睡都易于在昼夜节律变化中的糖皮质激素和 α-MSH 分泌减少时发生,因此时单核细胞因子处于分泌高峰且其作用很少被颉颃。上述关系提示,不论其来源如何(CNS 或外周),单核细胞因子可能参与了睡眠的正常调节过程。原位杂交的研究结果表明在脑内确有 IL-1 和 TNF 的 mRNA,在某些 CNS 细胞内是持续存在的。在外周产生的相对分子质量大于 10 000 的单核细胞因子是如何通过血脑屏障到中枢起作用的尚待进一步阐明。

IL-1 的神经内分泌作用

应激时机体需要有糖皮质激素,这在去肾上腺动物或阿狄森病例中很易证明。对感染性应激的特征性反应之一就是皮质类固醇的分泌增加,单核细胞因子由于在炎症反应早期即已分泌,故被作为介导皮质类固醇分泌反应的中介物质而加以研究。注射重组 IL-1 可促进大鼠和小鼠垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),用 ACTH 及下丘脑促释放激素 CRF 的抗血清被动免疫后再注射 IL-1,则皮质类固醇和 ACTH 的分泌不再增加,表明这种反应过程中有 IL-1 中枢作用的参与。小剂量 IL-1 即可增加大鼠催乳素(PRL)的分泌。此反应似乎是昼夜节律依赖性的,白昼时减弱。同样地,给大鼠注射福氏佐剂(一种高效免疫刺激剂)后,血清中 PRL 即升高 2～3 倍,此反应是在夜晚出现。

ACTH 和皮质类固醇具有免疫抑制和抗炎的作用。最近得知 PRL 是一种免疫允许或免疫刺激激素,初步的研究结果表明,炎症时的内分泌反应对免疫活动可能产生双向性的调节作用,早期的 PRL 分泌升高具有加强作用,晚期的 ACTH 可能还有 α-MSH 分泌增加则倾向于对进一步的免疫激活和炎症过程产生抑制性影响。

IL-1 和白细胞介素 6(IL-6,亦称 β_2-干扰素)均可直接刺激体外培养的促皮质细胞分泌 ACTH,重组的 α 或 β-IL-1 可刺激体外灌流的大鼠垂体分泌 ACTH、生长激素、黄体生成素、促甲状腺激素和 PRL 的分泌,这种对垂体前叶似乎是普遍性的促释放作用是极其快速的。小于 10^{-6}mol/L 的 IL-1 即可刺激垂体前叶激素的分泌,而 TNF 尽管与 IL-1 有相当高的同源性却没有直接的刺激作用。

上述实验结果是否代表着 IL-1 在整体内的生理性作用,特别是在血脑屏障之外产生的 IL-1 介导 CNS 效应的机制尚待进一步确定。虽然不同实验室由于实验条件差异而所得结果尚不一致,但是,单核细胞因子似乎能够通过垂体及其以上部位来影响垂体前叶的分泌活动。最近有人描述,在人下丘脑中有 IL-1 免疫反应神经元,后者对正中隆起、视前核、视上核、腹内侧核和外侧核都有纤维投射,提示神经元可以向垂体门脉和下丘脑内促释放区释放 IL-1。

发热和急性期反应

单核细胞因子以内分泌方式影响机体对感染和炎症的代谢适应过程,其中有些作用是由 CNS 介导的。向下丘脑前部微量注射 IL-1 可引起发热反应,在外周,同样剂量的 IL-1 则根本不能产生这样的效应。向豚鼠视前区注射微量的(在外周是无效应的)单核细胞因子可以产生感染或炎症时所出现的急性期反应和肝脏对某些血浆蛋白质合成的变化。向小鼠脑室内注射重组 IL-1(以在外周无效的小剂量)引起低血糖反应。这些资料提示,和睡眠的改变一样,感染后的许多代谢反应可能是外周产生的单核细胞因子对 CNS 作用的结果,当然它们通过血脑屏障起作用的机制尚待阐明。然而,有些单核细胞因子所引起的代谢变化却已明确是外周的作用,如 TNF 对脂蛋白脂酶的明显抑制作用。

CNS 细胞增殖和形态发生的调节

在 CNS 内,小胶质细胞和其他组织中的巨噬细胞一样出生之前是来自骨髓的,所以它们尤其阿米巴样小胶质细胞有许多共同的特点,如对集落刺激因子的增殖性反应、产生 IL-1、吞噬活动和 Mac-1 膜蛋白的产生。大脑和免疫系统似乎拥有共同的细胞增殖调节分子。损伤脑组织的提取物中有一种在等电点、相对分子质量和生物活性上都酷似 IL-1 的分子。体外培养的小胶质细胞能够分泌 IL-1,其分泌量与巨噬细胞受到细菌内毒素刺激后所分泌的量相当。脑损伤后其 IL-1 样免疫反应活性的增加与星形胶质细胞的有丝分裂活动相平行,实际上重组IL-1是体外培养的星形胶质细胞的促丝裂原。在胚胎期正常大脑内亦含有丰富的 IL-1,受损脑区的提取物中也含有别的尚未确定的神经营养因子,它们能延长无胶质培养的脊髓和海马神经元的存活期并促使其出芽。最近发现在脑脊液中培养的人单核细胞可以分泌出一种活性几乎相同的神经营养因子,提示 CNS

中的神经营养因子可能来源于小胶质细胞,并与巨噬细胞所分泌的细胞因子中的一种或多种几乎相同。此外,至少有一种单核细胞因子即 IL-1 能诱导中枢和外周神经组织产生神经生长因子。

最近,将肾上腺髓质组织移植到基底神经节内以作为帕金森病的一种可能的治疗手段业已受到重视。哺乳类动物实验结果表明此移植物产生了营养因子,后者有助于恢复多巴胺能神经元功能。令人惊讶的是,给病猴移植治疗后,在其功能恢复最好时进行组织学检查,发现唯一可以确认的细胞似乎即是巨噬细胞,提示肾上腺髓质中的巨噬细胞在移植后可以增殖并产生因子以促进纹状体神经元功能的恢复,或者手术损伤的单核细胞反应产生了神经营养因子。

结语

与胃肠道和脑一样,免疫和神经系统似乎也共同享有许多调节肽及其受体。虽然这些因子的作用有的是特异性的而有的则是相似的,但是,它们无疑为这两个系统之间的功能整合提供了基础。尽管最近几年神经肽和激素对免疫的调节作用已受到普遍重视,但免疫调节因子对神经系统发育、功能和病理过程有什么样的影响尚未得以充分阐明。免疫系统分子生物学的发展已经成功地制备出重组细胞因子,针对它们及其受体分子的 cDNA 探针日益增多,有关这些因子作用的细胞内机制和第二信使的资料也越来越丰富。这些方法必将极大地促进神经科学中这一新兴的和有意义的分支的研究。人类免疫缺陷病毒对免疫系统、神经系统和胃肠道等三大靶组织都有至关重要的影响,其临床重要性促使我们进一步研究对各系统都有调节作用的因子尤其是单核细胞因子的生理功能。

参考文献

Breder C, Dinarello C, Saper C (1988): Interleukin-I immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 240:321 - 324

Farrar W, Kilian P, Ruff M, Hill J, Pert C (1987): Visualization and characterization of interleukin-I receptors in brain. *J Immunol* 139:459 - 463

Giulian D (1987): Ameboid microglia as effectors of inflammation in the CNS. *J. Neurosci. Res*. 18:155 - 171

Kreuger J, Toth L, Cady A, Johannsen L, Obal F (1988): Immunomodulation and sleep. In: *Sleep Peptides: Basic and Clinical Approaches*, Inoue S, Schneider-Helmart D, eds. Berlin: Springer-Verlag

Edward W. Bernton
刘 秀 译 陈宜张 校

学习和记忆的突触修饰模型

外部事件是如何在大脑中表征和储存的? Hebb 在他 1949 年出版的重要著作《行为的组构》中曾提出了这样一个观点,外部刺激通过一种"细胞集"的活动在大脑中表征,这个细胞集是一群相互连接的皮层神经元,同时(彼此间隔在 0.5s 以下)对刺激发生反应。Hebb 进一步又假设,通过加强了该集合(即活动相关联的那些神经元)中神经元间兴奋性的突触偶合,刺激的重复作用或作用时间延长,导致记忆痕迹的形成。在过去的几十年中,曾应用神经网络的日益复杂的数学模型对这些观点进行探索。为了有效地运转,神经网络模型要求大量的突触阵列具有合适的强度。一个基本的问题是,这些突触如何调节它们的权重从而使所形成的神经网络能显示所期望的记忆储存及认知行为。

这个问题可分为两个部分。首先,需要哪一种修饰使得神经网络在经验的过程达到期望的状态?这个问题的答案可通过应用各种学习假设对神经网络的发展作数学分析得到。问题的第二部分是为任何所提出的修饰算法寻求实验证据,并揭示其中的生物学机制。

一种实验模型

一种实验模型是猫的视皮层,它对于确定神经网络如何被修饰很有价值。正常成年猫初级视皮层(即 17 区)中的神经元,可清晰地调谐于条形光的朝向,并大部分可因对任何一眼睛的刺激而激活。所有这两种性质——朝向选择性和双眼性——都依赖于出生后发育早期的关键期内所经历的视觉环境。例如,在此关键期(在猫约为出生后 3 星期至 3 个月)进行单眼夺视(monocular deprivation, MD)对纹状皮层的功能性连接具有明显而可重复的效应。短暂的 MD 将会对皮层神经元的眼优势(OD)产生显著的变化,以致大部分神经元仅对未夺视眼有反应。在 MD 之后的 OD 的改变是对视皮层可塑性的最著名的和得到最细致研究的例子。

如 MD 开始于关键期的最初阶段,OD 的变化可与双眼外膝体-皮层轴突分支的解剖学上的显著差异相关联。可是在这一阶段的后期作 MD,或在一段时期的暗中饲养一段时间可引起皮层 OD 的明

显改变，而并无外膝体-皮层投射相互的解剖学改变。对清醒动物的长时程记录也表明，OD的变化可在几小时的MD后检测到，这对于用轴突终末的形成和消失来解释在时间上似乎太快了些。另外，在某些条件下，在视皮层上夺视眼的反应可在几分钟内恢复（如在皮层内注射荷包牡丹碱）。这提示，看来功能性"切断"的突触实际上仍然存在。因而，合理的假设是，双眼功能性变化不仅可用外膝体皮层轴突终末的调节来解释，也可用个别皮层突触的效率变化来解释。

双眼夺视（BD）在视皮层上产生的后果恰与MD后所观察到的形成明显的对照。在生后第二个月时的MD使纹状皮层中几乎不再存在对被夺视眼有反应的神经元，而在相同时间的BD后，大部分细胞仍然对来自任一眼的视刺激有反应。所以，在MD以后，受影响的外膝体-皮层投射的模式活动的缺失并不是导致突触效率下降的唯一原因。

理论分析

皮层神经元从许多途径接收突触输入。在视皮层的IV层，主要的传入途径来自外膝核（LGN）和另外的皮层神经元。这形成了一个复杂的网络，这个网络已在不同层次进行了分析。在第一阶段，考虑具有来自双眼输入的单一神经元（图1A）。此处d代表突触前外膝皮层轴突的活动水平；m代表突触传递函数（"突触强度"或"权重"）；c表示皮层神经元的突触后活动水平。这些参数，其符号和可能的生理学度量示于表1。此神经元的输出（在线性范围内）可写为：

$$c = m^1 \cdot d^1 + m^r \cdot d^r \qquad (1)$$

这意味着：神经元放电速率（或树突去极化）是左眼的输入与左眼突触权重的乘积加上右眼输入与右眼突触权重的乘积。这样，来自左右眼的信号由皮层神经元整合并确定其在任何瞬间去极化水平（输出）。

关键的问题是：m如何按经验随时间而变化？根据Bienenstock、Cooper和Munro（BCM）的理论，m作为局部、准局部和全体的变量而修饰的。考虑神经元m_j上突触j^th的突触权重（图1B）。此突触受局部变量的影响，此变量表现为仅传自j^th突触的信息，如突触前活动水平（d_j）和在给定瞬时中的突触效率［$m_j(t)$］。准局部变量表示通过同一细胞的胞内通讯为j^th突触所用的信息。这些包括细胞瞬时放电速率（或树突去极化）（c），时间平均放电速率（$\bar{c}$）和邻近突触接头产生的电位［$(dm)_{k,l,m,\cdots}$］。最后，全体变量（表1中X, Y, Z）表示能为大量皮层神经元所用的信息，包括接收j^th突触的神经元。这些变量可能包括一些"调控"性神经递质，如乙酰胆碱和去甲肾上腺素的存在或缺乏。

我们现在假定，全体性因子作用使皮层突触或可为经验所修饰，或不可。在"可塑状态"下，对突触修饰的BCM算法写为：

$$dm_j/dt = \varphi(c, \bar{c})d_j \qquad (2)$$

因而j^th突触联结的强度m_j，随时间改变其值、为准局部状态$(c, \bar{c})$的函数φ和局部变量d_j的线性函数。关键函数φ示于图2。

此模型的一个显著特性是φ的符号在修饰阈θ_M处转换。当j^th突触的输入活动（d_j）和φ同时都大于0时，突触修饰的符号为正，突触强度增加（当纤维自发激活时，d为0）。当细胞的输出大于修饰阈时（这种突触修饰是"Hebb式"的），$\varphi > 0$。当d_j为正，φ小于0时，突触效率变弱。当$c < \theta_M$时$\varphi < 0$。这样，"有效"突触将被加强，"无效"突触将被减弱，此处，突触的效率由活动的突触前模式是否伴有靶树突同时去极化超过修饰阈（θ_M）所决定。由于靶细胞高于θ_M的去极化通常需要汇聚的兴奋性突触的同步激活，这类修饰将通过一起增加其有效性把那些同时活动的突触'关联'起来。

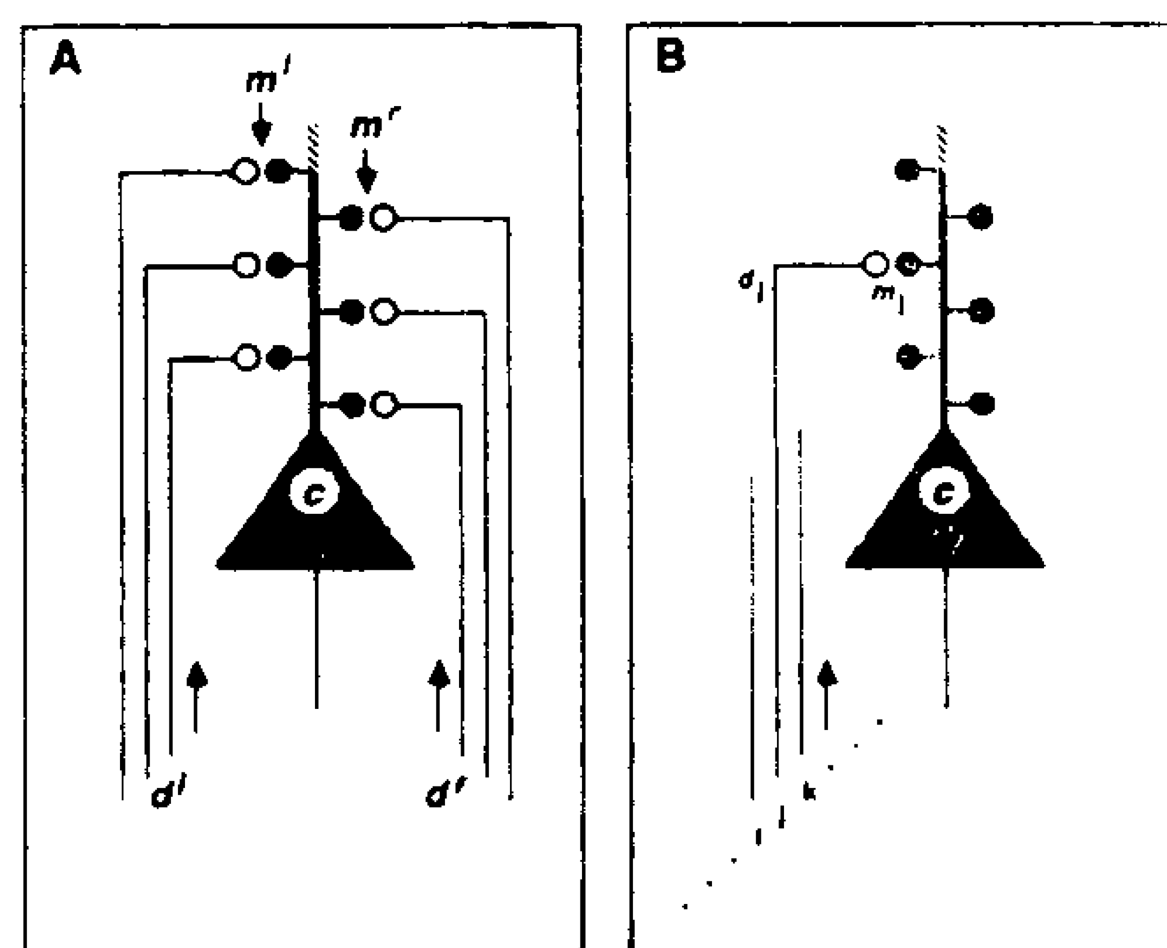


图1 锥形皮层神经元和其顶树突近端段示意图。靠近树突的阴影圆圈代表树突棘。在理论分析的第一阶段：我们只考虑自外膝核（A）至细胞的输入。沿着这些传入神经传送的信号或来自左视网膜（d^1），或来自右视网膜（d^r），并通过突触接头m^1和m^r传递至皮层神经元，皮层神经元的输出用放电速率或树突去极化来度量，标记为c，系$d^1 \cdot m^1$和$d^r \cdot m^r$的总和。中心问题是这些传入突触之一，m_j，是如何同时作为其突触前活动水平d_j和其突触后去极化水平的函数来修饰的（B）。

表 1 突触修饰的一些关键性变量

参 数	可能的度量	符号标记
j^{th}突触的突触前活性*	放电速率,递质释放(微秒时间单位**)	d_j
突触后活动	放电速率,树突去极化(微秒时间单位**)	c
时间平均突触后活性	激发速度,树突去极化(分到小时时间单位**)	$\bar{c}$
j^{th}突触的突触传递函数*	$\Delta c/\Delta d_j$	m_j
"全体"调控	场电位,第二信使活性	X, Y, Z

* 我们用于单个 *LGN* 纤维输入活动及其突触权重的符号分别是 d_j 和 m_j。对一束纤维总的输入活动和突触权重,我们则用矢量标记 d 和 m。

* * 时间单位可根据实验结果来定。d 和 c 是约 500μs 的平均值,$\bar{c}$ 为几小时的平均值。

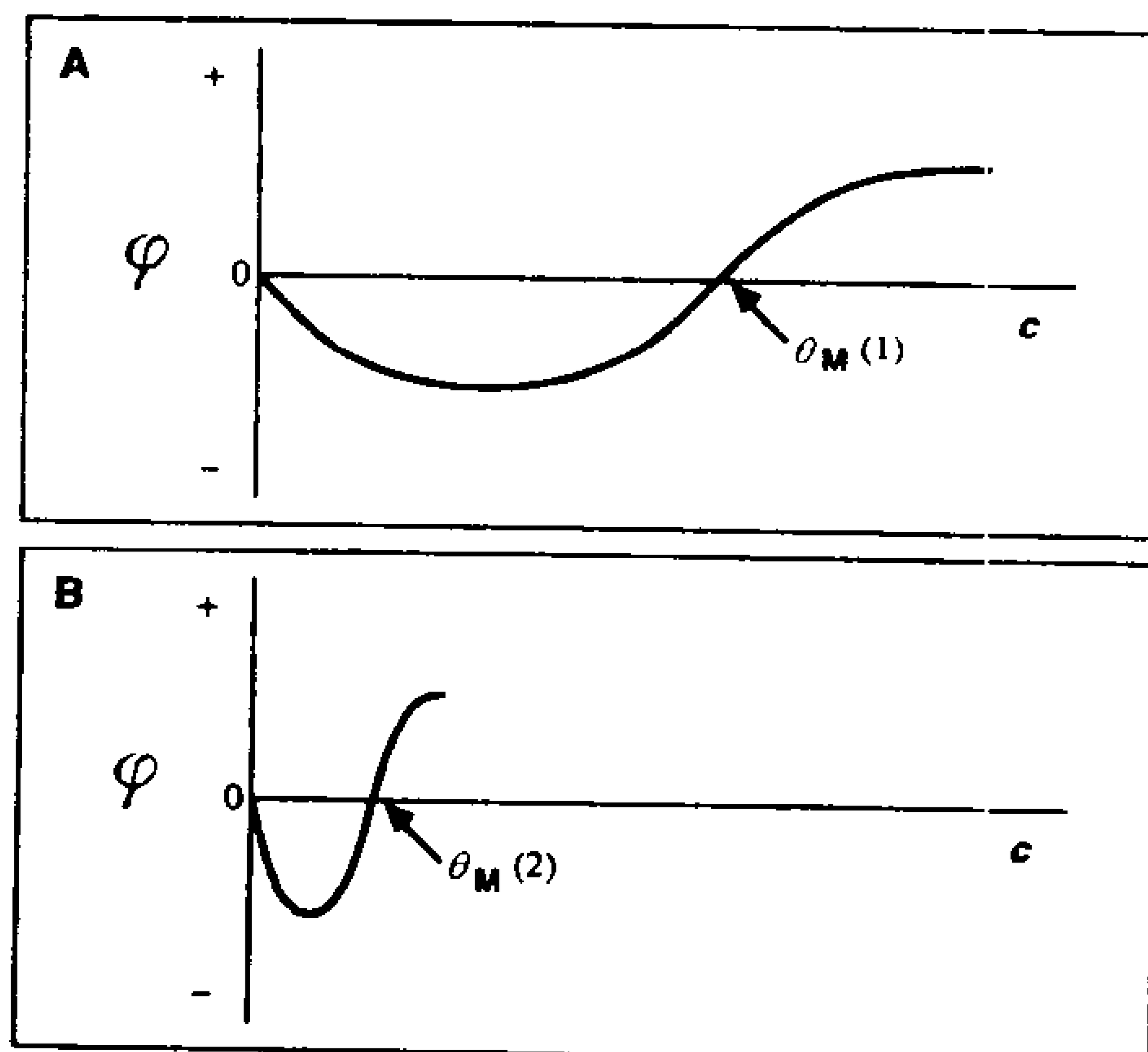


图 2 在两个修饰阈值 θ_M 时的 φ 函数。根据 BCM,活动的突触($d>0$)在 φ 为正时增强,φ 为负时减弱。当 c,即突触后去极化大于 θ_M 时,φ 为正。在 φ 改变符号处,修饰阈是突触后神经元平均活动($\bar{c}$)的非线性函数。这样,在此例中,当皮层神经元处于正常视环境中时得到 $\theta_M(1)$(A),而在长期双眼夺视后为 $\theta_M(2)$(B)。

此模型的另一显著特征是修饰阈(θ_M)的值并非固定不变,而是作为细胞的平均输出($\bar{c}$)的非线性函数发生变化。在一种简单的情形下:

$$\theta_M \approx (\bar{c})^2 \qquad (3)$$

如果让 θ_M 以快于线性的方式随平均反应而变化。那么神经元的应答特征会在输入环境范围内任一水平起始达到最大的选择性。正是这种特征赋予此模型稳定的性质。所以,举例来说,同时发生的持续高水平的突触前和突触后活动并不继续增大突触强度。同样,也是模型的这一特点解释了为何 BD 并不使所有突触降低到零点。

理论分析的第二阶段需要把有关的皮层内的连接组入此模型。考虑一个简单的网络,其中抑制型和兴奋型的皮层神经元接受来自 LGN 以及彼此输入。在一个由等式(1)所普适的网络中,i^{th}神经元的整合输出写为:

$$c_i = m_i^l \cdot d^l + m_i^r \cdot d^r + \sum L_{ij} c_j \qquad (4)$$

其中$\sum L_{ij} c_j$ 为来自网络内其他细胞的输出总和乘以 i^{th}上突触权重。

这一网络对 i^{th} 神经元的突触修饰的影响可用均域近似法来分析。仅假设皮层内连接的净作用是抑制性的[$(\sum L_{ij} C_j)<0$],这一工作已显示一个神经元会进入一与给定视觉环境相应的渐稳态(即与实验观察到的相符)。重要的是,这是在并不假定网络中对抑制性突触有任何修饰的情况下发生的。

一种可能的生理机制

前一节所讨论的网络理论的结果之一是,在上一代视皮层中所观察得到的实验结果可用兴奋性突触的修饰来解释,而其皮层内抑制的变化最小。目前所得的实验证据总的说来支持这一结论。总之,这些理论和实验结果表明,寻找机制应专注于作用在视皮层兴奋性细胞上的兴奋型突触。有趣的是,这类突触专门形成于树突棘上,这一特征可把它与其他类型皮层突触区别开来。这提示,纹状皮层中的依赖经验的修饰主要发生于轴-棘型突触上。

什么机制会支持轴-棘型突触的依赖经验的修饰呢?回想一下,按理论当突触后细胞去极化大于修饰阈 θ_M 时,活动的突触将被加强。大于 θ_M 的去极化最少需要汇聚的兴奋性传入的同步激活。如果突触后活动不能达到 θ_M,活动的突触将被减弱。因此,对 θ_M 的生理基础的确定也就成为认识修饰机理的关键。

在海马薄片标本中对长时程增强(*LTP*)的研究则已为修饰阈的本质提供了一个重要见解,这一见解可能能适用于视皮层。*LTP* 是受到强直刺激后兴奋性传入神经突触强度的长时间持续性升高。*LTP* 的诱导依赖于汇聚的兴奋性传入神经的同时激活、突触后神经元的去极化、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体的激活以及突触后钙离子的内流。一个目前的工作假设是,汇聚的输入神经的同步强直性激活,使靶树突去极化超过突触后 Ca^{2+} 内流的阈值,此内流是通过与 NMDA 受体相连的通道进行的。树突钙离子的升高进而触发细胞内的变化,并导致突触效率的增强。

NMDA受体是兴奋型氨基酸受体的一个亚类，谷氨酸或一种关系相近的物质被认为是前脑中许多部位兴奋性轴-棘型突触的递质。这些受体广泛分布于大脑皮层，包括视区。看来，NMDA受体通常与使君子酸(quisqualate)和(或)红藻氨酸(kainate)受体共存于突触后部位。"非NMDA"受体被认为介导经典兴奋性突触后电位，此电位在正常情况下因电刺激轴-棘型突触而引起。另一方面，NMDA受体似乎与用来通透钙离子的膜通道相连。进而，NMDA受体的激活只在细胞同时去极化时导致钙离子内流。这显然是由于NMDA通道被Mg^{2+}所阻断，阻断只在膜被充分去极化时才减轻。这样，钙离子通过与NMDA受体相连的通道流入，特异地产生了突触前和突触后的共激活。

最近的结果提示，NMDA受体所介导的Ca^{2+}内流也参与纹状皮层中产生眼优势可塑性的突触修饰。已报道，一种NMDA受体的选择性抑制剂，2-氨基-5-磷酸戊二酸盐，持续向皮层内注入会干扰通常在MD后发生的OD的改变。另外，这种药理学处理也会导致朝向选择性的显著丧失以及视觉反应性的下降。

这些数据与下述假设相一致，即修饰阈(θ_M)——突触后去极化的关键水平，在此水平突触修饰的符号由负转至正——与NMDA受体依赖的钙内流有关。根据这一假设，BCMφ函数的值和符号是由钙离子向树突棘内流所决定。当突触前活动引起一个大的突触后钙信号时($\varphi>0$)突触效率就会增高。这仅仅在膜电位超过打开NMDA受体激活的钙通道所需的水平时才发生($c>\theta_M$)。当诱发的Ca^{2+}信号水平降低到某一临界水平以下时(对应于$\varphi=0$及$c=\theta_M$)，活动的突触将随时间而减弱。

这一生理学模型对与皮层树突上NMDA受体相连的钙信使系统的调节作出一些明确的预测。回想一下，θ_M依赖于细胞的平均活动。如果平均活动下降，如在BD期间，θ_M下降，维持突触效率只需较低的树突去极化。在我们的模型中这可能发生的一种途径是：改变*NMDA*受体的电压或递质敏感性，其结果是为诱发所需的钙信号只要较少量的突触活动(去极化)。已有许多文献报道，在神经系统中许多部位的突触后失活会产生受体的超敏感性。另一种可能是，一个弱的钙信号可在更下游的水平上被放大——例如，通过降低钙缓冲系统的效率或增强钙激活酶的活性。

对视皮层使用干扰*NMDA*受体作用的药物将会增高θ_M，以致为达到临界的钙浓度需要更高水平的去极化。如果NMDA受体被完全阻遏且θ_M不能调节，则在整个细胞反应很低时，理论上的结果是突触强度全面消失，其消失速率与突触前活动的水平成比例。这可解释以下这种"悖谬"的观察：皮层注入蝇蕈醇(muscimol)(GABA颉颃剂可阻断所有突触前反应)，或很高浓度APV时单眼夺视幼猫的OD反而向夺视眼移动。如果对NMDA受体的阻断并不完全，总体细胞反应并不低，APV注入的理论上的结果将是朝向选择性的丧失，并干扰OD的可塑性，以及降低视觉反应性。

结论

我们已经给出了突触修饰的算法，可以复制视皮层的基本实验结果，包括在关键期内细胞对不同视环境调谐和反应的关系，这些视觉环境包括正常饲养、双眼夺视、单眼夺视及逆转缝合。基于NMDA受体已对这一修饰形式提出过一个分子模型。在这一模型中BCM修饰阈点θ_M是用NMDA受体通道的电压依赖性不阻断来鉴定的。

用这种语言来陈述许多问题变得很有意义。其中包括：θ_M调节至新的平均输出的分子基础是什么？皮层可塑性的可能调质如乙酰胆碱、去甲肾上腺素，是如何与皮层树突上NMDA受体相连的第二信使系统相互作用的？同样的规律是否像适用于发育阶段一样适用于成年期依赖于经验的修饰。

近年来对作为学习和记忆储存的生理基础的神经元间可能的突触修饰有很多讨论。已提出了单个突触水平学习的分子模型，也提出了显示一些适当行为的各种学习算法，针对神经元网络的一种数学结构正在迅速发展。把这些方法联合起来的协调的努力已经开始。我们相信，理论和实践紧密结合可对两者均大有所益。理论已牢牢地结合于实验观察，实验也已集中到那些与鉴别各种可能假设最有关的问题。进而，这一结合也促使新的问题的提出能更清晰、更精确。

参考文献

Bear MF, Cooper LN, Ebner FF(1987): A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 237:42 - 48

Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW(1982): Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 2:32 - 48

Cooper, LN, Scofield CL (1988): Mean-field theory of a neural network, *Proc Natl Acad Sci* 85: 1973 - 1977

Singer W (1987): Activity-dependent self-organization of synaptic connections as a substrate of learning. In: *The Neural and Molecular Bases of Learning*, Changeux JP, Konishi M, eds. Chichester: John Wiley and Sons

von der Marlsburg C (1987): Synaptic plasticity as basis of brain organization. In: *The Neural and Molecular Bases of Learning*, Changeux J-P, Konishi M, eds. Chichester: John Wiley and Sons

Mark F. Bear, Leon N. Cooper, Ford F. Ebner

陆丽芳 译 杨雄里 校

视网膜移植

最近研究表明，胚胎视网膜移植至啮齿类动物脑内能够存活下来，并分化出许多正常视网膜所特有的特征。移植视网膜与宿主脑区之间形成特殊的连接，实现某些视觉功能。因此，这样的移植物对研究视觉的基础及对视神经生长发育上的限制是一种有用的手段。此外，视网膜移植还有助于回答更一般性的问题：移植如何有效地传递感觉信息，以及脑内植入外来组织所产生的免疫上的后果。

研究背景

在60年代建立了发育过程中两栖类视网膜移植方法，这一重要技术对在视网膜—顶盖联系的形成中的专一性概念提出了挑战并进行了修正。尽管早在1946年Tansley就首次报道哺乳类视网膜移植获得成功，但是直到最近，才认识到研究哺乳类动物视觉系统各种问题的方法的充分潜力。所有迄今报道的工作都是对啮齿类视网膜的移植，但涉及其他脑区，最引人注目的黑质的移植表明，在啮齿类获得的结果对包括灵长类在内的其他哺乳类动物具有普遍意义。

为了确保移植视网膜的存活和移植视网膜轴突的生长，移植组织必须在发育的早期即神经节细胞产生前或产生过程中取出。在这个时期取出的视网膜移植至新生或成年大鼠靠近视神经投射的脑区时，将发生分化并生长出轴突，这些轴突仅投射到正常视神经支配的靶区。当移植的视网膜放置在远离视神经靶区，如大脑皮层时，轴突生长往往极少或不能检察，神经节细胞最终死亡。

移植的功能上的后果

视网膜移植中的一个很重要的问题是脑内植入的视网膜对视觉的各种参数是否产生反应，是否能把信息传递至宿主脑中足以引起宿主的反应。实验已显示，植入到新生和成年动物脑内的视网膜均可诱导出视网膜电图(ERG)。当移植视网膜至新生大鼠的上丘近旁时，视网膜与上丘建立连接，上丘细胞通过移植物对环境光照(给光或撤光)的特定变化出现高度特异的反应。然而解剖学研究表明，移植视网膜并非按地域上有序的方式投射至上丘的，这提示虽然它们能传递光照变化的信息，但不能传递图形信息至宿主。最近工作显示，正常情况下主导瞳孔收缩的前顶盖亚区——前顶盖橄榄核能对由视网膜移植物传递的光变化产生反应，引起宿主眼瞳孔收缩。实验模式图如图1。瞳孔反应常比正常者更慢，在收缩的速度和总量上不同动物间有显著差异。这可能反映了移植物支配宿主成功的程度。

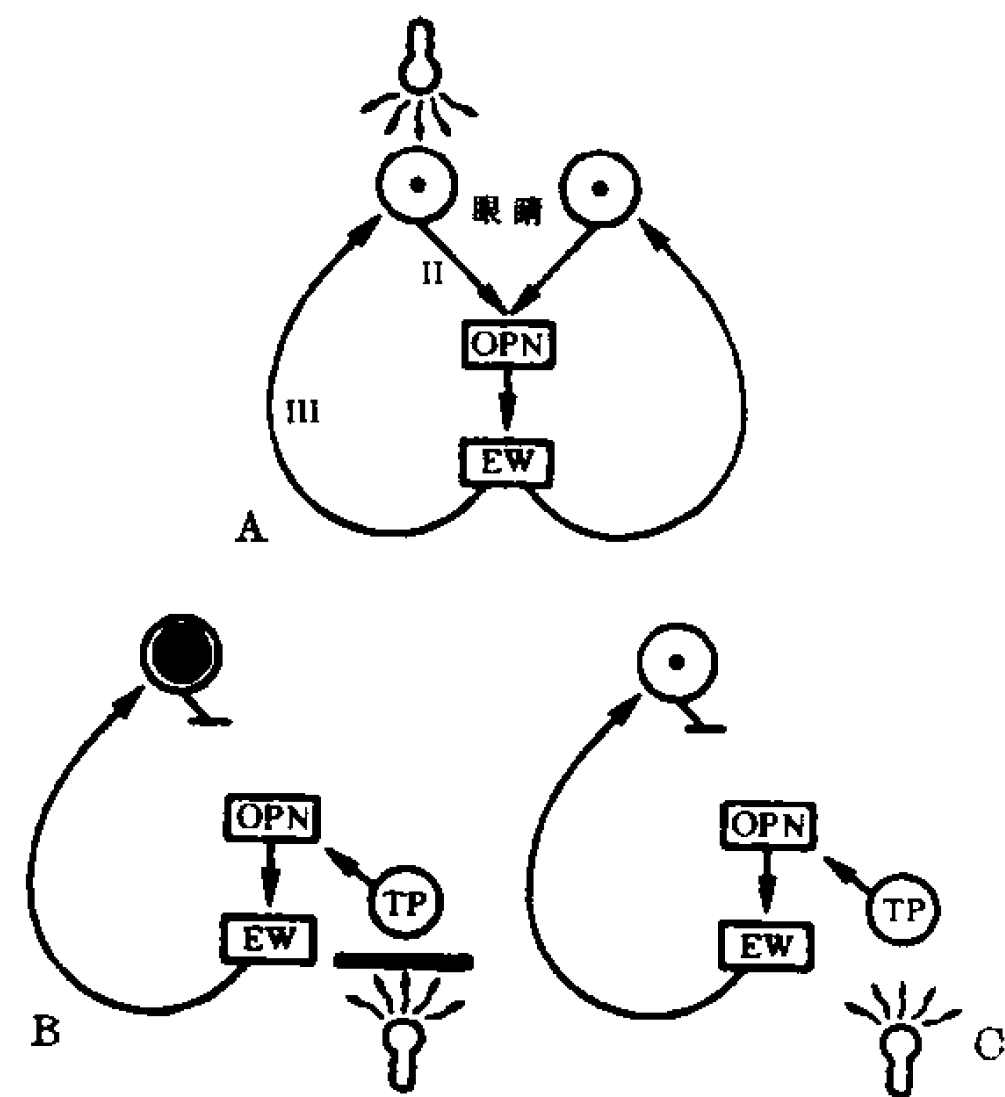


图1 瞳孔收缩通路模式图。在正常大鼠(A)，光激活眼中神经元，经视神经(II)至同侧的橄榄前核(OPN)。从橄榄前核发出的轴突投射至动眼(E-W)神经核。然后，该投射经过动眼(III)神经在睫状神经节换元后至瞳孔收缩肌。(B)显示的是实验标本，移植体与光照隔离，瞳孔舒张。(C)光照移植体的结果。

发育上的研究

移植视网膜支配宿主脑区的成功情况已经在一系列研究中进行了考察，包括将胚胎小鼠视网膜移植至大鼠脑内及应用对小鼠神经元的特异性抗体，这些研究显示的不仅仅是视网膜移植，还包括了其轴突向宿主脑的投射(图2)。这类技术提示了几点普遍性结论，首先，视网膜无论移植到脑内何处，将仅支配视神经纤维的正常靶区。其次，如果直接移

植到成年大鼠视神经紧靠靶区处(植入靶区内更好),移植的视网膜才支配这个靶区。第三,如果视网膜移植至新生大鼠脑干表面,它将在表面上长出长的轴突支配多个皮质下核团(图 2A);如果移植到中脑深部,只要它们与上丘等视神经核足够近,其轴突就会向靶细胞方向生长(图 2B)。如果太远,就不会伸出轴突。同样,除非大脑皮层和上丘或外侧膝状体等相应的靶区与视网膜一起植入,否则在大脑皮层中植入的视网膜很少或无轴突生长。由此可见,视神经纤维的生长至少有两种成分。一种依赖脑表面的基质,对靶区的影响相对不敏感,仅在发育期有效。第二种是靶引导的生长,可能是对可扩散因子产生反应的结果,这种因子在一定距离内有效,但在成熟时仍明显有活性。在正常发育过程中,第一种成分保证了轴突覆盖从眼到相应脑区相当大的距离范围。第二种成分保证一旦轴突靠近靶区,它便在其中分支生长。

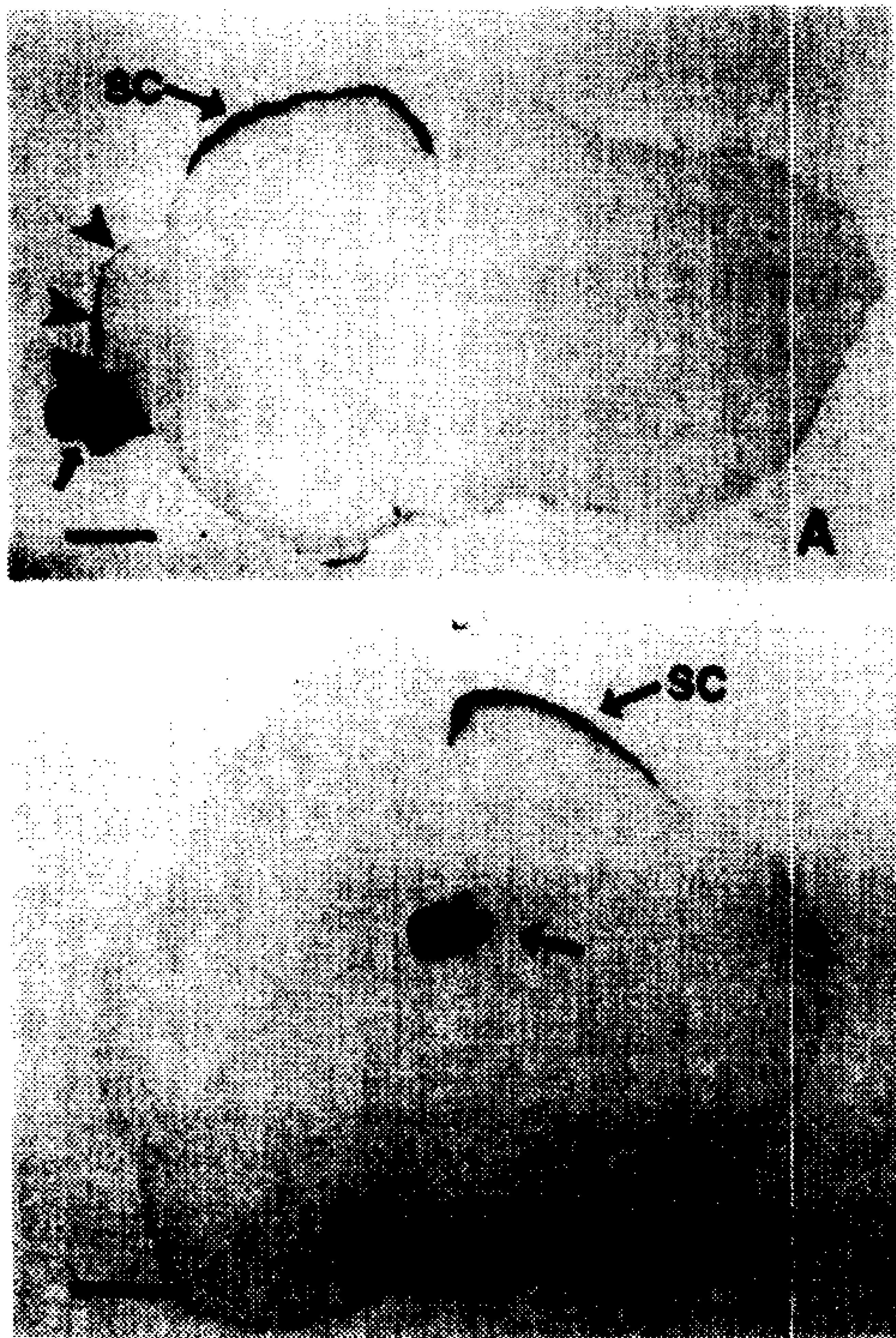


图 2 两只大鼠经上丘(SC)水平的脑干横切面图。在 A,从胚胎小鼠取出的视网膜(箭号)移植至脑干近旁。当经过对小鼠神经元特异性抗体处理后,可见移植体沿脑干表面(箭头)至上丘的投射,示为暗区。在 B,同样的移植体(箭号)移植至导水管,轴突仍然支配上丘(SC),但这次是长过脑实质。在两种情况下移植体所支配的上丘在实验前均已失去正常视神经的输入。标尺:1mm。

移植组织形成连接的可塑性

在宿主脑区获得对靶区的最佳支配是在移植时或移植前切断宿主该区的视神经支配。如果视网膜植入新生大鼠中脑,同时保持宿主眼的完整,移植物轴突长至上丘和其他视觉中枢,但它们极少支配这些结构。假如宿主的一眼在成年期摘除,移植组织的轴突随后会发出丰富的突起支配宿主视中枢。这种长出的通路可能与某些视觉功能恢复有关。

免疫上的后果

在不同种动物视网膜交叉移植的所有研究中,一个重要的问题是移植体是否能被宿主的免疫系统所接受。当异种移植体移植到 10d 以上的大鼠脑内时,一般都被排斥,但植入新生大鼠脑内却可存活长达 14 个月。不过也有发生自发排斥的情况,免疫排斥也可由继发过程所引起。有两种这样的过程已被鉴定,一是在接受视网膜移植的大鼠的侧面植入一块皮瓣(取自提供神经性移植物同一株的动物),宿主对皮肤移植体产生的免疫反应会导致神经移植体的排斥;第二种过程是宿主眼睛摘除也导致对移植体的免疫性破坏,这可能与移植体近旁大量变性神经末梢的存在有关。以上结果提示,来自与宿主有免疫不相容动物的移植体,一定条件下在宿主脑内可以存活,但是它们是在亚稳状态下存活的,并总容易受排斥反应的影响。

结论

以上实验表明,将视网膜移植至啮齿类动物脑内是特别有用的,它为研究视觉功能的基础、视觉系统中轴突生长、神经性专一性的基础和脑内免疫特性的基础提供了一种实验工具。同样重要的是,它是否能成为治疗视网膜或视网膜与视中枢联系缺失等视觉功能障碍的基础。研究表明,视网膜移植到适当的脑区能传递亮度变化信息,但需更多研究来了解编码空间信息传递的基础。留下的问题是,如何把在周边的移植体的轴突汇聚到一个特异的脑区。但是,既然移植周边神经已成功促进长距离视神经纤维的再生,这个障碍便并非不可逾越。

参考文献

Klassen H. Lund RD(1987): Retina transplants can drive a pupillary reflex in host rat brains. *Proc Nat Acad Sci* 84:6958 - 6960

Lund RD. Hankin, MH, Rao K, Radel JD, Galli L (1987):Rctinal transplants and plasticity of the primary optic projections in rodents. In: *Synaptic*

Plasticity: A Lifespan Approach, Ivy GO, Petit TL, eds., New York: Alan R. Liss

Lund RD, Rao K, Hankin MH, Kunz HW, Gill TJ (1987): Transplantation of retina and visual cortex to rat brains of different ages: maturation. connection patterns and immunological consequences. *Annals NY Acad Sci* 495:227-241

Lund RD, Simons DJ (1985): Retinal transplants: structural and functional interrelations with the host brain. In: *Neural Grafting in the Mammalian CNS*, Björklund A, Stenevi U, eds., Amsterdam: Elsevier

Raymond D. Lund

张道启 译 杨雄里 校

经皮肤电神经刺激

经皮肤电神经刺激(TENS)是利用施加到完整皮肤表面的电脉冲刺激周围神经来治疗疼痛的一种非侵入性方法。"一个临床医生能开发病人自身建立起来的神经生理控制机制去减轻病人疼痛,该列为现代医学科学伟大成就之一"(Woolf 1984)。除了 TENS 以外,激活这个镇痛系统的方法已经有好几种:针刺,电针,用埋藏电极刺激外周神经,用埋藏电极刺激中脑,用头皮电极经颅电刺激,皮肤震动,推拿,对抗刺激,按摩疗法,艾灸(局部加热),以及很少提及的冰按摩。

TENS 的历史

对抗刺激和针刺资料可追溯到史前期,用电缓解疼痛在苏格拉底时代已经知道,当时能产生电的电鳐已应用于医学:在中世纪,莱登瓶电容器已用于电疗;在 19 世纪电池已广泛用于缓解疼痛。遗憾的是,方法的原始夸张的解释和药物工业的崛起,均导致在疼痛的治疗中电疗方法的减退。

最近(自 1970 年来),许多因素促使 TENS 的广泛应用:(1)Melzack 和 Wall 的疼痛的闸门控制理论(见下);(2)针刺-内啡肽理论(见下);(3)微电子学革命;(4)慢性疼痛病人的增多;(5)对镇痛药副作用认识的提高。

许多有对照的临床研究显示,TENS 作用强于假的 TENS(安慰剂)。约有 2000 万美国人有慢性疼痛,现在每年约有 25 万以上的人使用 TENS,有 100 多家公司创造了各种 TENS 仪器。通过研究,它的效能不断得到改善,因而它的应用也不断在增加,现在 60%以上急性疼痛的病人用 TENS 治疗获得减轻。慢性难治性疼痛(用传统的治疗方法通常无效)应用 TENS 治疗也可减轻 30% ~ 75%。(Woolf 1984;Cheng 和 Pomeranz, 1987)。

TENS 不像药物,若应用恰当几乎没有副作用。大约 1.5%的病人对电极胶过敏,但这一问题通过应用卡拉牙(Karaya)自动粘附电极垫而明显减少。另有少部分病人由于电流作用产生皮肤刺激症状,但这个问题可通过使用双相脉冲(用净的零直流电)并仔细地安放电极,避免高电流密度的"热点"而减轻。

在近 10 年 TENS 治疗中推出了两种主要类型的 TENS:传统的 TENS 用低强度、高频率脉冲,而"针刺样"TENS(AL-TENS)用高强度、低频率脉冲(Andersson, 1979)。

传统的 TENS

传统的 TENS 是在 20 世纪 70 年代早期由于疼痛的闸门控制理论而发展起来(Woolf, 1984)。根据这一理论,镇痛的产生是由于粗的传入纤维受到低强度刺激(I 类肌肉神经和 Aβ 皮神经)而导致邻近细的疼痛纤维(Aβ 和 C 传入纤维)的突触前抑制,其作用可能通过脊髓释放 GABA(γ-氨基丁酸)。传统的 TENS 最好用高频刺激(100 到 200Hz),因为这样可以产生最大的突触前抑制,其作用被认为是通过释放 GABA 介导的,主要呈节段性分布。因此传统的 TENS 电极常安放在疼痛邻近区域,其目的是使疼痛区皮肤产生异样感觉(轻度麻刺感)。电流(电压)水平不能超过感觉阈值的 2.5 倍,因而就可避免高频刺激引起剧烈的强直性肌肉收缩。

虽然传统 TENS 的机制其本质主要是节段性的,但它也包括了从中脑的下行抑制通路及脊髓释放的单胺类(5-羟色胺,去甲肾上腺素)(Woolf, 1984)。最佳频率为 200Hz(Stux 和 Pomeranz, 1987)。图 1 说明传统的 TENS 的两个作用部位(脊髓的 GABA 和中脑下行单胺系统)。该图是迄今为止反映所有疼痛研究的最佳假说。

传统 TENS 的镇痛时程是有特征性的:一般在刺激开始后数秒起作用,在刺激停止数秒内消失(虽然有时也观察到较长的镇痛后效应)。这个时程是 GABA 突触前抑制的特性。纳洛酮—内啡肽颉颃剂不能阻断传统的 TENS,因为这类 TENS 是由 GABA 和单胺类介导,而不是内啡肽介导的。

针刺样 TENS(AL-TENS)

AL-TENS,顾名思义,类似针刺,使用低频(例如 4Hz)、高强度刺激,其目的是募集高阈 III 类肌肉传入纤维。这些纤维的兴奋能很有效地促使内啡肽释放(Stux 和 Pomeranz, 1987)。图 2 示进行 AL-TENS 时内啡肽的 3 个可能作用部位:脊髓、中脑和垂体。这个图是以一百多篇有关针刺镇痛的神经机制的文献为基础的。AL-TENS 可被纳洛酮(内啡肽颉颃剂)阻断。如图 2 所示,垂体共同释放 ACTH 和内腓吠,ACTH 再刺激肾上腺释放皮质醇,后者可能在关节炎中起抗炎作用(Stux 和 Pomeranz, 1987)。

针刺镇痛的一个基本特征是"得气",一种由深部 III 类肌肉传入神经纤维引起轻微疼痛感觉,这可以通过 AL-TENS 用 5～10 倍感觉阈值电流(电压)(即肌收缩阈值的 5～10 倍)而获得的。遗憾的是,大多数 TENS 仪器不适用于 AL-TENS,因为其产生的窄的脉冲在较深的 III 类肌肉传入神经纤维活动所需的电流(电压)时,可致皮神经烧灼(切割)感觉。激活 III 类神经需要长的脉冲(用 1000μs 替代传统的 100μs)。在 AL-TENS 时刺激 III 类肌肉传入神经纤维的重要性最近已被阐明(Cheng 和

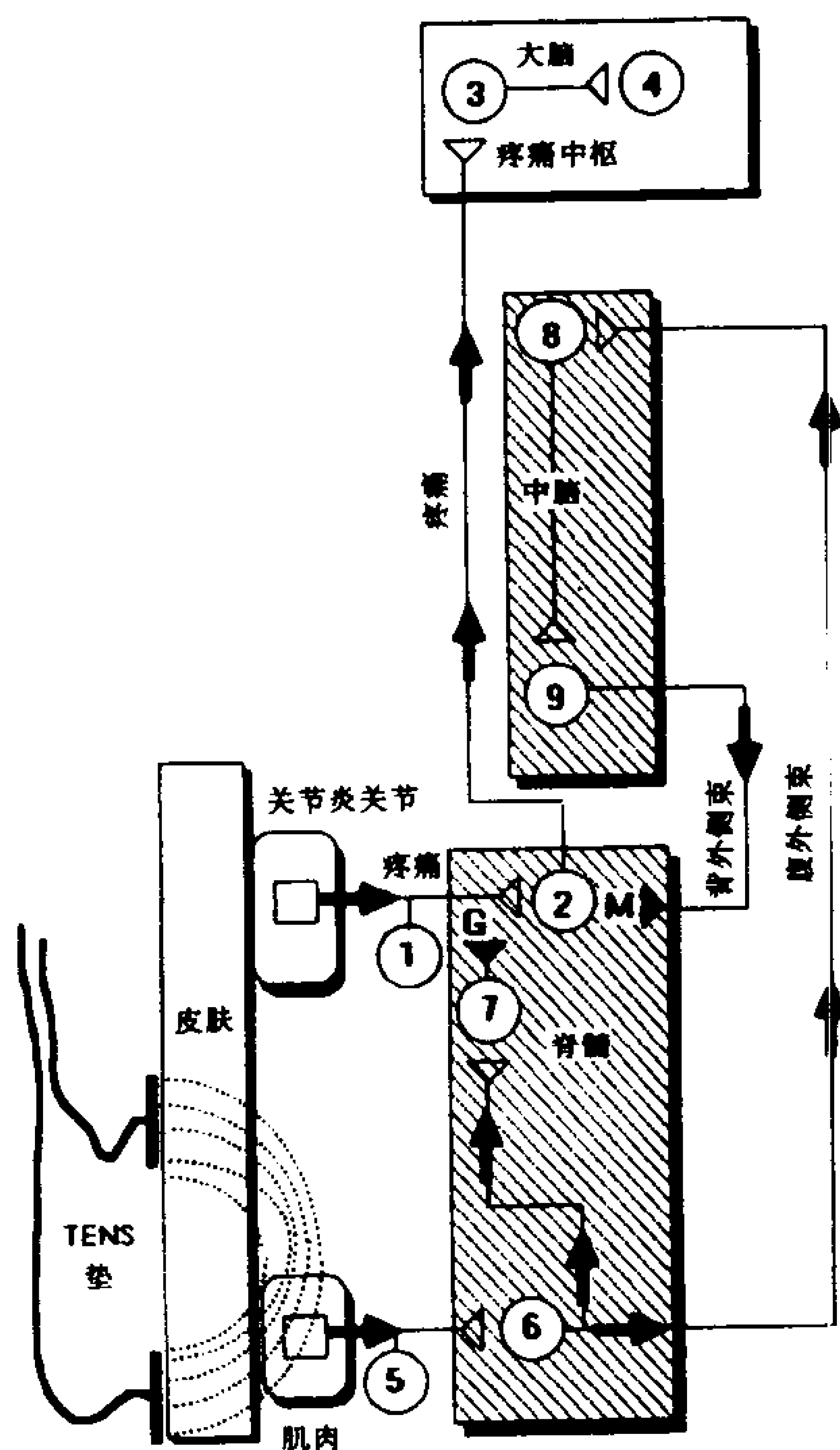


图 1 传统的 TENS 阻断细胞 1 和细胞 2 之间的疼痛传递(细胞 2 常传导伤害性信息上达丘脑、细胞 3,和大脑皮层、细胞 4)。TENS 垫激活细胞 5(低阈 I 类肌肉传入神经纤维)进一步兴奋脊髓内的细胞 6。细胞 6 传递到 2 个部位(依箭头)脊髓和中脑。在脊髓中它兴奋细胞 7,释放 GABA(G)进入细胞 1 产生突触前抑制;在中脑它兴奋细胞 8,经由腹外侧束(VLT)然后到尾核的细胞 9。细胞 9 发出轴突到脊髓,经由背外侧束(DLT)释放单胺(M),后者抑制细胞 2,因而这一镇痛系统是由 GABA 和单胺介导的。箭头显示信息传递方向,空心三角表示兴奋性神经末梢,实心三角表示抑制性神经末梢。

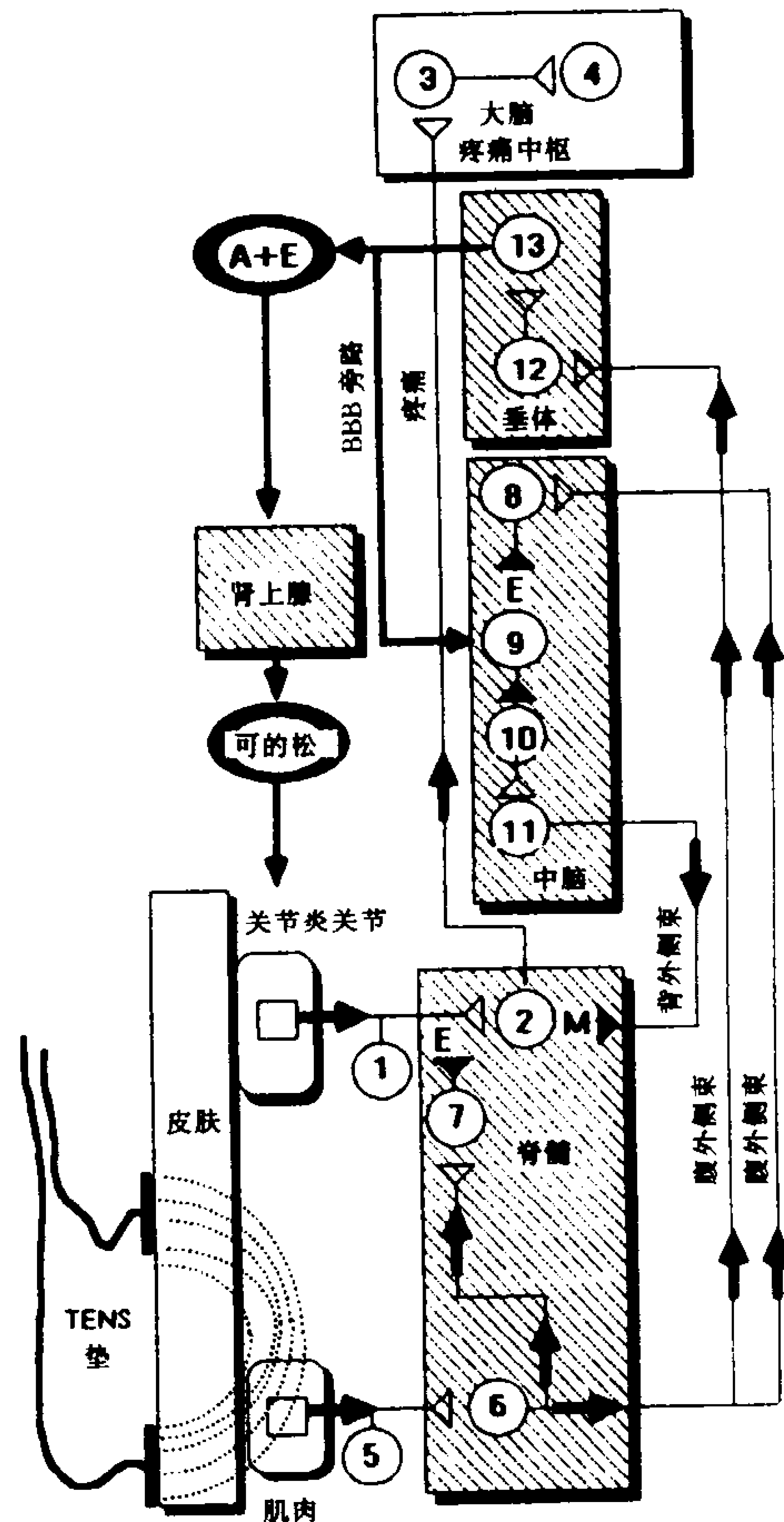


图 2 针刺样 TENS 激活高阈Ⅲ类传入神经纤维(细胞 5),再传递冲动到脊髓中的细胞 6,后者反过来传递到 3 个部位(依箭头):脊髓、中脑和垂体。在脊髓中细胞 7 释放内啡肽引起细胞 1 突触前抑制;在中脑细胞 8 抑制细胞 9,经内啡肽(E),兴奋细胞 11(在中缝核),再经 DLT 把冲动下传到脊髓,在那里单胺(M)抑制细胞 2;在垂体细胞 12 引起细胞 13 释放内啡肽(E)和 ACTH(A)进入循环系统(左边箭头)或经血脑屏障(BBB)旁路直接进入脑脊液(下行箭头)。循环系统的 ACTH 到达肾上腺,在肾上腺分泌具有抗关节炎的皮质醇。因而,这一系统主要由内啡肽介导,少部分由单胺介导。粗的箭头表示神经冲动流向,细的箭头代表循环系统和脑脊液流向。空心三角是兴奋性神经末梢;实心三角是抑制性神经末梢。

Pomeranz, 1987)。在这篇文献中报道了专门激活III类肌肉传入神经的新仪器(85%慢性疼痛的病人疼痛减轻25%以上)。

低频(4Hz)最适于AL-TENS,不能用较高的频率,因为它们在较强刺激时可引起肌肉强直(痉挛)。

AL-TENS作用时间有其特征性,要过20～30min才开始疼痛缓解,可维持数小时到数天,而且每天30min的重复治疗可导致累积效应(即第二次和第三次治疗常比第一次治疗更有效)。其累积镇痛作用可能是由于内啡肽的结果,因为其作用可被纳洛酮所阻断(Pomeranz和Warma, 1988)。作用时间对治疗方案有决定性作用。传统的TENS小型手提式装置必须连续使用(虽然许多作者建议一天中可有几个1h的间息期),然而AL-TENS每天只需要给予30min。连续应用传统的TENS会产生较多的问题:(1)由于数星期后产生耐受性,其有效率从开始的75%下降到1年后的30%;(2)当需要持续使用时,病人就难以顺从;(3)持续使用可能产生皮肤的问题(Mannheimer和Lampe, 1984)。相反,AL-TENS无上述这些问题,但大多数刺激器很难达到"得气"感觉。如前所述,最近生产出了一种具有最佳"得气"感的仪器,镇痛效果明显增强,即85%的病人即使在治疗4～8个月后仍有改善(Cheng和Pomeranz, 1987)。然而,有些病人不愿接受用AL-TENS的强刺激。AL-TENS的另一个缺点是:应避免强烈的肌肉收缩引起附近肌肉痉挛(因此应避免电极直接放在疼痛部位,虽然常可放在同一个节段内)。与传统的TENS不同,AL-TENS电极安放需要有针刺点(穴位,或触发点),以便取得最强的"得气"感觉。作为AL-TENS,虽然节段性效应是很重要的,但也推荐非节段性电极安放(例如,像第一背骨间肌等著名的针刺点)。表1总结了两种不同治疗方法之间的主要不同点(传统的TENS和AL-TENS)。

表1 传统的和针刺样TENS的比较

传统的TENS	针刺样TENS
高频、低强度	低频、高强度
依据闸门控制理论	依据针刺-内啡肽理论
异常感觉:皮神经轻微麻刺感;浅表刺激	中医称作"得气"肌肉疼痛感;深刺激
低强度激活,闸门控制的低阈值,肌肉的(I类)和皮肤(Aβ)粗传入纤维	高强度通过高阈值导致"得气",细肌肉输入神经(III型)释放内啡肽
节段性闸门效应:粗纤维抑制细纤维产生的疼痛(加上中脑的某些下行抑制)	非节段性和节段性效应:细纤维三个作用点:脊髓、中脑和垂体阻断疼痛传递
所有的TENS仪可给予传统TENS	极少单位做针刺样TENS
大多数TENS装置高强度刺激导致皮肤烧灼(切割)样感觉但无肌肉"得气"感觉	由于III型神经需要高强度刺激导致皮肤烧灼(切割)样感觉,因此很少仪器能产生"得气"
因为I类和Aβ纤维是广泛分布的神经,垫可放在邻近疼痛的任何部位	垫放在III型传入神经上的针刺点(触发点)
高频率(100～200Hz)在低强度时产生最佳的突触前抑制(闸门控制);高强度时产生痉挛	低频率(2～4Hz)避免高强度刺激时肌肉痉挛,因而允许"得气"所必须的强的肌肉刺激
常用串脉冲代替高频率,只在低强度刺激有效,高强度肌肉引起痉挛	应避免连续脉冲以免在高强度刺激时产生肌肉痉挛
镇痛起效快,持续短,因而需要整天连续治疗	镇痛起效慢,持续时间长,每天只30min就可产生足够长的效应
连续治疗会产生耐受,重复治疗不累积	因为治疗时间短(30min)不产生耐受性,重复治疗有累积的好处
只对中等度疼痛有效	对严重慢性疼痛有效
由于连续治疗,顺从性很差	每天只治疗30min,顺从性比较容易
由于连续使用,常有皮肤问题	皮肤问题少:每天只治疗30min

TENS的其他改进类型

近来TENS技术的进展已克服了习惯化的问题。因为大脑像个新奇的探测器,重复单一的传入很快就被适应(例如,空调机噪音消声到背景水平)。这就提出了TENS数分钟内就可被大脑适应,因此,试用了许多办法以克服这一习惯化。有些装置可调制脉冲频率和脉冲幅度(这些参数上下不停地改变),但其抗习惯化的作用不大。最近生产了一种随机开动的装置,刺激通过6个通道(电极垫),每个通道10s,这样在6个通道间的随机转换脉冲,避免了

大脑对这一模式刺激的习惯化。这种 AL-TENS 装置效果非常好，对 85% 病人有益(Cheng 和 Pomeranz, 1987)。

许多刺激器使用串脉冲(例如，以 4Hz 的重复率给予 100Hz 的脉冲)。以低强度给予时，串脉冲比得上传统的 TENS，但高强度给予时则接近 AL-TENS(Sjolund 和 Eriksson, 1980)。然而，大多数病例，由于高强度串脉冲引起肌肉强直收缩，妨碍了使用激活 III 类肌肉输入纤维释放内啡肽所需的高电流(电压)。由于串脉冲是以 4Hz 速率发放，这种刺激形式以前有些作者称之为 AL-TENS(Sjolund and Eriksson, 1980)。但在本文中，AL-TENS 这一术语用于非常接近针刺的 TENS(即刺激 III 类肌肉传入纤维产生“得气”感觉)。因此 AL-TENS 需要对针刺点(穴位)作强刺激，必须避免串脉冲，以保证获得“得气”感觉。

有一种很少使用的称为“短暂-强烈”的 TENS 采用 5～10min 的高频率、高强度刺激。因为这可导致强直性肌痉挛，大多数病人不能耐受，常保留为某些难治病例使用。短暂-强烈 TENS 很可能是通过最近发现的称作 DNIC(弥散性伤害性抑制性调控)的机制而发挥作用的，即以痛止痛。AL-TENS 的强烈刺激可导致轻微但舒适的疼痛。与之相反，短暂-强烈 TENS 坦率地说是很痛的，也是极不舒服的(Mannheimer 和 Lampe, 1984)。

结论

许多双盲对照试验表明，TENS 肯定比安慰剂有效(Mannheimer 和 Lampe, 1984；Woolf, 1984)。累积的研究已开始揭示 TENS 的作用机制，随着我们对 TENS 了解的增加，刺激参数的最适应用能导致临床结果的提高。由于无副作用，TENS 可望成为治疗疼痛的一种可选用的方法，与镇痛药物并驾齐驱。

参考文献

Andersson SA(1979)：Pain control by sensory stimulation. In：*Advances in Pain Research and Theory*, Bonica JJ, ed, Vol 3. New York：Raven Press

Cheng RS, Pomeranz B (1987)：Electrotherapy of chronic musculoskeletal pain：comparison of electroacupuncture and acupuncturelike transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin J Pain* 2：143－149

Mannheimer JS, Lampe GN(1984)：*Clinical Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*. Philadelphia：Davis

Pomeranz B, Warma N (1988)：Electroacupuncture suppression of a nociceptive reflex is potentiated by two repeated electroacupuncture treatments：the first opioid effect potentiates a second non-opioid effect. *Brain Res* 452：232－236

Sjolund BH, Eriksson MBE(1980)：Stimulation techniques in the management of pain. In：*Pain and Society*, Kosterlitz HW, Terenius LY, eds. Deerfield Beach, Fla.：Weinheim

Stux G, Pomeranz B (1987)：*Acupuncture, Textbook and Atlas*. Berlin：Springer Verlag

Woolf CJ (1984)：Transcutaneous nerve stimulation. In：*Textbook of Pain*, Wall PD and Melzack R, eds：Edinburgh：Churchill Livingstone

Bruce H. Pomeranz
吴笃初 译 陈国治 徐斌 校

钙通道

钙通道是允许 Ca^{2+} 向细胞胞质内作受控转运的跨膜蛋白质。钙通道大致按其生理功能或选择性来定义，即其对钙的通透性可达钠或钾的10 000倍。人所共知的例子是细胞膜上的电压门控钙通道，它在膜去极化时开放，使胞外液中的 Ca^{2+} 沿陡峭的梯度流入胞内。其余的钙通道系由配体门控而非电压门控，或位于胞内的细胞器上而非膜上，这些将在本文结尾处讨论。

钙通道在神经元和其他的细胞上主要以两种方式起着重要的信息传递作用：(1)电信号传递。钙通道能负载大量的去极化电流，且电压门控钙通道的开放与膜的去极化呈正相关(图 1)，这种正反馈充分表达的结果是再生性动作电位的产生或传导。(2)生化信号传递。Ca^{2+} 作为胞内信使使得钙通道有一特殊功能。通过增加胞内钙浓度，钙通道发出一个信号，经适当的钙受体蛋白质(如调钙蛋白、肌钙蛋白或钙激活性钾通道)解码，可控制分泌、代谢、收缩或兴奋性的变化。

在 50 年代和 60 年代，Fatt 和 Katz 在甲壳动物的骨骼肌上，Hagiwara 在软体动物的神经元上，Reuter、Niedergerke 和 Orkand 在脊椎动物的心肌上首次描述了钙通道的存在。由于全细胞和单通道记录所用的吸引微电极和膜片钳技术的发展，我们对

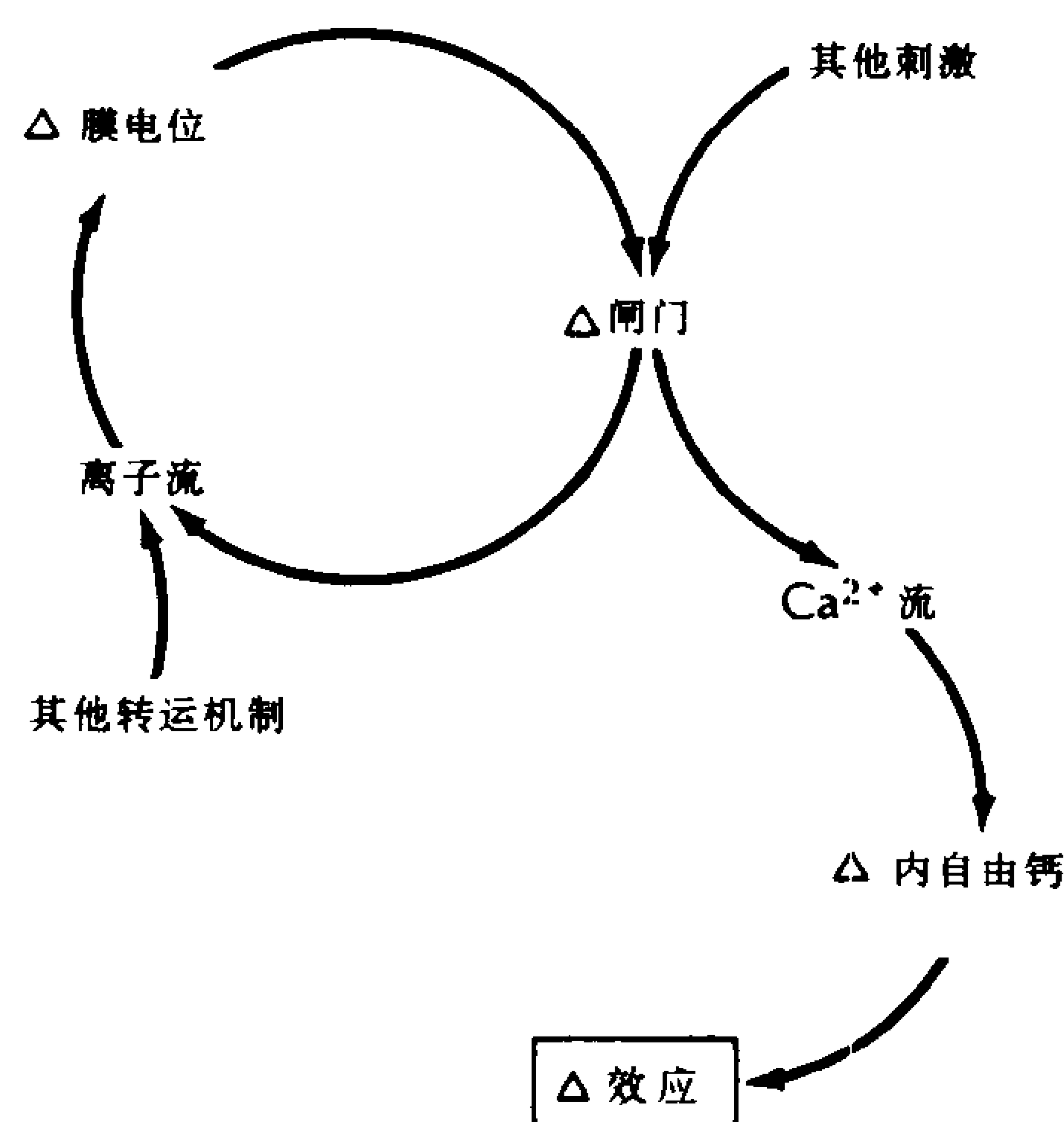


图1 离子电导变化和膜电位变化能与 Hodgkin 第一次描述的再生性循环相联接(左)。膜去极化导致钙通道开放和生理反应。电压门控钙通道和其他种类钙通透通道触发不同的细胞反应(右)。

钙通道功能:锋电位产生,起搏活动,钙敏感的通道、泵和受体,收缩,激素分泌,递质释放,轴突生长,代谢,基因表达。

电压门控钙通道特性的认识已大大增加。钙通道的特性已在许多种细胞上进行了研究,包括神经元、内分泌细胞、心肌、骨骼肌、平滑肌、神经胶质细胞和成纤维细胞。

电生理特性

尽管对电压门控钙通道的生化结构的了解尚不完整,但它们似乎是一族具有若干相同性质的密切相关的蛋白质。这里采用的分类模式(见表 1 和下面的讨论)将钙通道分成三种,称为 L、N、T 型。其他类型也很可能存在,但对其特性知之甚少。

所有电压门控钙通道的激活对电压有强烈的依赖性。典型情况下 25～50mV 的电压变化即可使通道从几乎总是关闭的状态激活到最大的开放状态。例如,图 2 显示电压从 - 10mV 上升至 + 30mV 时神经元的 L 型钙通道开放概率的增加。激活不同亚型的钙通道所需的电压水平差异很大(表 1),一般来说,去极化程度越大,激活越迅速和完全。典型情况下,钙通道在膜从静息状态被去极化后几毫秒内开放,复极化后 1ms 内关闭。陡峭的电压依赖性和快速的时间依赖性使钙通道能在一些系统如枪乌贼巨突触上,作为有效的电压换能器来控制递质释放。

失活是指在持续的去极化过程中通道的关闭,这是钙通道的另一相当普遍的特性。失活的速度变化相当大,从很慢的(要求几秒长的去极化,如光感受器的内段)到很快的(几十毫秒)。在某些情况下,失活的内在机制是电压依赖的,去极化程度越大,则失活速度越快。其他的钙通道属于钙依赖性失活,即当胞内 Ca^{2+} 浓度增加,并超过一临界水平时,Ca^{2+} 通过电压门控钙通道的进一步内流即受限制。已发现这两种机制一起作用的情况。

已用膜片钳技术研究开放的钙通道的通透性,常在胞外加 100mmol/L 的 Ba^{2+},以增加单通道电流强度。在这些条件下,具有钡电导最大的钙通道(L 型,约为 25pS)在 0mV 时的单通道电流幅度约 1.6pA,相当于转移速率为 5×10^6 个 Ba^{2+}/s。10mmol/L Ca^{2+} 存在时在心肌上所做的测量显示,0mV 时的单通道电流幅度约为 - 0.4pA;Ca^{2+} 的生理浓度约 1～2mmol/L,此时单通道的钙流量会更小。

电压门控钙通道对 Ca^{2+} 的选择性是相当高的,致使即使在生理状态下或 Ca^{2+} 在数量上远少于其他离子时,它也是主要的电荷载体。因为钙通道的孔相对较大(直径约 6×10^{-10}m),不能用分子筛来解释其选择性。相反,这个孔也许包含多重结合位点,在孔道中呈单列排列,每一个都与钙有微摩尔的亲和力。根据这一假设,在胞外无 Ca^{2+} 时,Na^+ 和 K^+ 等较小的阳离子与结合位点微弱地结合,快速地通过通道;但当 Ca^{2+} 占领一个或更多的结合位点时,Na^+ 和 K^+ 便不能与之结合。当胞外 Ca^{2+}(在几毫摩尔水平)常多次占领孔道时,因为在二价阳离子对之间有很强的静电排斥力,Ca^{2+} 流变得相当可观。缺乏 Ca^{2+} 时,Ba^{2+} 和 Sr^{2+} 等较大的二价阳离子比 Ca^{2+} 更容易通过孔道,因为它们不像 Ca^{2+} 那样与高亲和力的结合位点结合得那么紧密。也许由于 Mg^{2+} 脱水慢,钙通道一般对 Mg^{2+} 是不通透的。实际上,在高于生理浓度时,Mg^{2+} 是阻断 Ca^{2+} 流过钙通道的。

也已经证实,钙通道能被一些较大的二价阳离子,如镉、镍和钴等所阻断,这些离子与高亲和力的位点结合得更紧密,阻断效力的次序取决于钙通道的亚型(表 1)。L 型钙通道也能被氢离子阻断,但这种阻断与二价阳离子的阻断有几点不同。胞外高浓度的氢离子不是完全阻断钙通道,而是通过降低通透离子在通道口附近的有效浓度来减小通道的有效电导。氢离子结合位点的 pK 值约为 7.4;从阻断作用没有电压依赖性来判断,它位于通道的外表面。

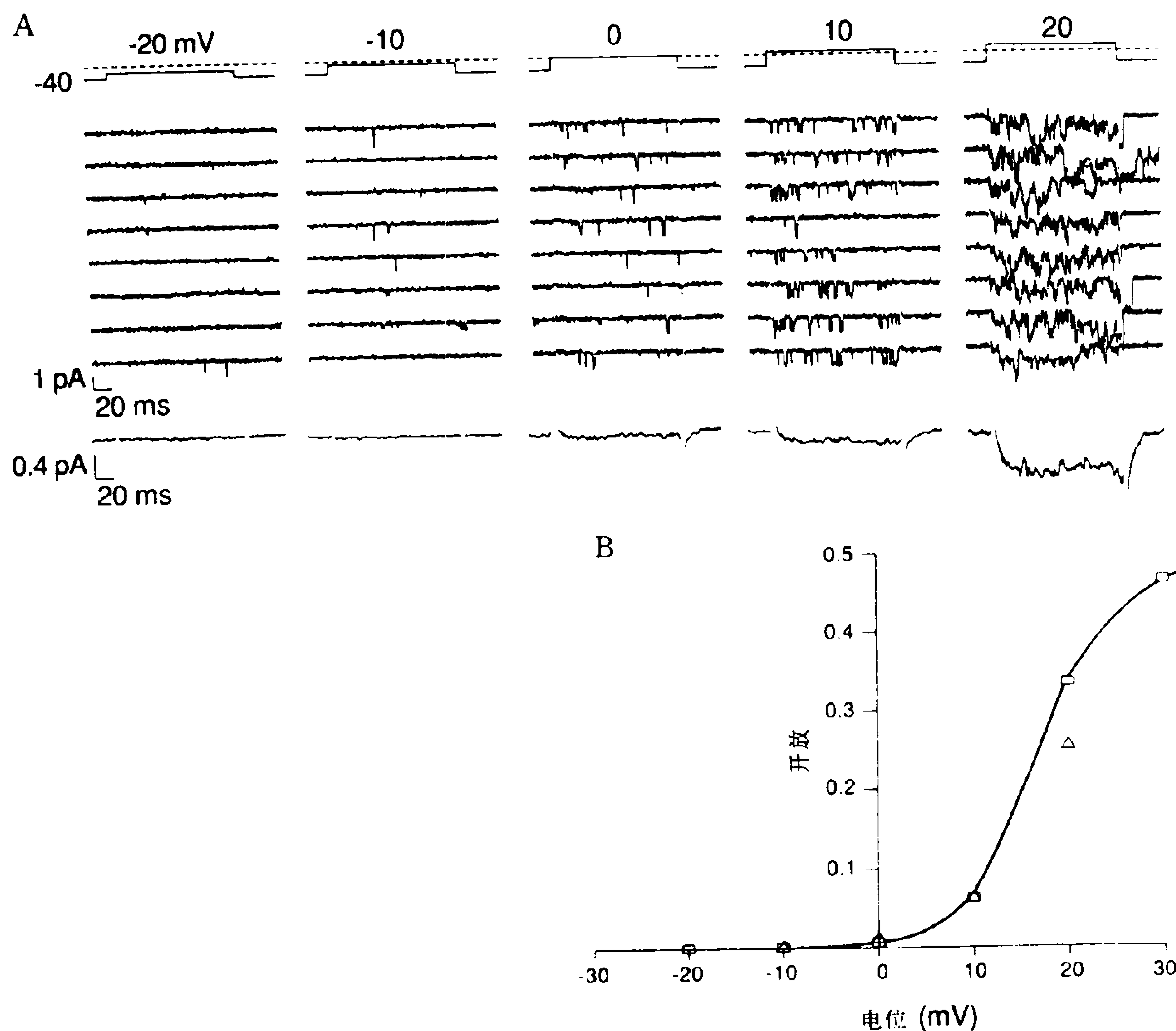


图 2 含有几个通道的细胞贴附式膜片中电压依赖性 L 型钙通道。记录来自于鸡背根神经节细胞，电极内液含 110mmol/L $BaCl_2$，细胞外液含等渗的天冬氨酸钾，将静息电位减小到零。A. 具有代表性的几组连续的电流记录，下面是相关的电压钳波形。向下的锋电流理解为钙通道的短暂开放。平均电流记录（底边的记录图）由至少 80 个记录电流平均得出。B. 用两个膜片以检验电位为对照所绘开放概率坐标图。

表 1 脊椎动物钙通道的三种类型的电学和药理学特性（基于鸡的 DRG 神经元分析）

	T	N	L
单通道电导（110Ba）	8pS	13pS	25pS
单通道动力学	延迟开放，短暂爆发，失活	长爆发，失活	很难失活
相对电导	Ba = Ca	Ba＞Ca	Ba＞Ca
阻断剂敏感性	Ni＞Cd	Cd＞Ni	Cd＞Ni
ω-CgTx 阻断	微弱，可逆	持续	持续
二氢吡啶敏感性	不敏感	不敏感	不敏感
激活范围（10Ca）	正值～－70mV	正值～－20mV	正值～－10mV[a]
失活范围（10Ca）	－100～－60mV	－120～－30mV	－60～－10mV
失活率（0mV，10Ca 或 10Ba）	快速（tau，20～50ms）	中等[b]（tau，50～80ms）	很慢（tau＞500ms）

a 交感神经、嗜铬细胞和其他类型的细胞，其激活范围可能相对更负一些。

b 交感神经的 N 型通道的失活率更慢。采用全细胞记录发现在无外源性胞质钙缓冲时失活率也可能不同。

电压门控钙通道的亚型

电压门控钙通道按其电压依赖性、时间依赖性、电导和药理学特性被区分成几种亚型。脊椎动物神经元的电压门控钙通道至少有三种亚型。除此之外,在一些研究得很多的无脊椎动物标本上,如软体动物的神经元胞体和枪乌贼巨突触的突触前终末,还有别的类型。表1例示脊椎动物的钙通道的多样性。除研究得很广泛的L型钙通道(其钡电导较大,构成持久性电流),还有另两类钙通道,当钳制在较负的电位产生去极化时可见,其中之一是低电压激活的,有时被称作T型钙通道。因为它载有极小的单钡电流,在去极化后立即发生,并产生快速瞬变的平均电流。第三型钙通道像T型一样需要相对负的钳制电位,但却和L型一样需高电压激活。这种亚型被称为N型,因为它似乎主要是对神经元有特异性,既非L型,也非T型。

表1列出了鸡的背根神经节神经元的L、T、N型三种亚型之间的主要区别。主要的动力学区别在于激活和失活的特性。通透特性的区别在于单通道电流幅度和钡对钙的相对通透性比率不同。药理学特性的区别部分地基于二氢吡啶类药物(如硝苯吡啶,阻断L型,但不阻断N或T型通道)以及最近从某种锥螺分离的一种肽类毒素(ω-芋螺毒素GVI-A),后者持续地阻断L型和N型通道,但不阻断T型。除此之外,对各种无机阳离子的敏感性在各种通道间还有小的但具有药理学意义的区别,就是通道对各种无机阳离子的敏感性不一样。

通道的各种亚型在不同细胞上的分布见于表2。L型通道实际上是普遍存在的。T型见于某些神经元和许多其他的可兴奋细胞。但在大鼠和青蛙的交感神经元上却未见。N型仅见于神经元,迄今为止的证据表明,该通道在外周和中枢的神经元上的分布可能相当广泛。最后,尽管到目前为止大多数的研究集中在神经元的钙通道,但应该指出,钙通道也见于胶质细胞和神经系统的血管壁上。

在神经元上的功能

经电压门控钙通道的钙内流在神经元的活动中起着几个重要的作用。

产生动作电位　不管是否伴有经钠通道的电流,L型和N型钙通道都具有维持钙依赖性动作电位的特性。在神经元的胞体和树突上均发现了钙通道的三种亚型,且密度较高(1～10个/μm^2),这支持上述关于钙通道在神经元兴奋性中的作用。钙通道也见于轴突,尽管在脉冲产生的过程中,钙通道的作用几乎总是为钠通道所掩盖。

表2　脊椎动物细胞中T、N、L型钙通道的分布

	T	N	L
感觉神经元,海马神经元	←——	——————	——→
交感神经元		←——	——→
大多数内分泌细胞	←——→		←——→
心肌和平滑肌*			
成纤维细胞,胶质细胞			

* 骨骼肌包含许多不符合T、N、L型分类的钙通道。

起搏活动　T型通道是低电压激活的,且已证实参与了丘脑、下橄榄、旁臂网状核的神经元的内部节律性活动。

钙激活性通道的控制　经钙通道的钙内流通过控制钙激活性钾通道、氯通道和非特异性阳离子通道的活动,进一步影响神经元的电活动。

神经化学调制的目标　因为钙通道受许多递质、激素、第二信使系统调制,这些物质活性的改变可以导致被钙激活的通道活动的改变,也会产生广泛的总体效应。Dunlap和其他人描述了在感觉神经元中去甲肾上腺素和γ-氨基丁酸对L型通道的向下调制(down-modulation)。在其他系统中发现有些神经化学物质抑制N型钙通道,而对其他钙通道无影响(海马锥体细胞中的腺苷,交感神经元中的α-肾上腺素能和蕈毒碱能神经激动剂)。这些调制效应中有许多似由三磷酸鸟苷结合蛋白介导,在某些情况下,通过环化磷酸腺苷依赖性蛋白激酶或蛋白激酶C的蛋白磷酸化所介导。

神经分泌　关于神经系统中钙通过电压门控通道的内流的功能,最先报道的是调节递质的释放,随后发现肽和激素分泌的调节。据报道,在脊椎动物神经末梢上有二氢吡啶敏感(L型)和二氢吡啶不敏感、ω-芋螺毒素敏感(可能是N型)钙通道。最近有假设认为,传统的小分子神经递质的释放中二氢吡啶不敏感的N型钙通道起主要作用,而大分子肽的释放由二氢吡啶敏感的L型通道调节。由于小分子神经递质和肽在单个的神经末梢内可能包装在不同的囊泡里而且通过不同的电活动模式分别释放,因此多种电压门控钙通道的参与是很有趣的现象。

代谢性的和长期的变化　钙通道对递质释放和兴奋性的调节是业已证明的两大功能。然而,钙通道也可能有助于控制其他的依赖于钙的活动,包括代谢、基因激活、蛋白质转录和细胞分化。例如,递质表型的选择和生长锥向靶组织的转向是依赖钙内流的两个重要的发育事件。

电压门控钙通道的生物化学特性

对电压门控钙通道的结构特征的描述进展很快。了解最多的是骨骼肌中二氢吡啶敏感的钙通道，它由三到四个不同的亚基组成，包括一个糖蛋白亚基、一个二氢吡啶结合亚基(二者相对分子质量都很大)与一个或两个较小相对分子质量的亚基。用纯化的骨骼肌蛋白已证明环化腺苷酸的磷酸化对其功能重组和调制。骨骼肌的二氢吡啶结合蛋白已被克隆，它显示与钠通道有很强的同源性。对大脑和其他组织的钙通道蛋白知之甚少，虽然对骨骼肌钙通道的抗体的研究证明，在不同组织之间L型钙通道有很强的交叉反应性，其基本结构特征相当保守。

其他类型"钙通道"

其他类型"钙通道"(严格地说是钙通透通道)可按其在细胞上的定位、刺激模式、药理特性、对 Ca^{2+} 的较低的选择性(对钙的通透性约为钠、钾的10倍)与质膜上的电压门控钙通道相区别。例如，无固有的电压依赖性的配体门控钙通透通道已见于膜表面，它们能为胞外 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸或三磷酸腺苷激活。其他的钙通透性钙通道已见于细胞器上，其选择性和单通道电导变异很大。这些通道中有些因胞质内三磷酸肌醇而开放，而其他的则在细胞膜去极化时开放，这可能是通过与附近的横管膜二氢吡啶结合蛋白的物理上相互作用而实现的。各种钙通透通道在结构上是否与电压门控钙通道紧密相关尚有待查明。

参考文献

Augustine GJ. Charlton MP, Smith SJ (1987): Calcium action in synaptic transmitter release. *Ann Rev Neurosci* 10:633-693

Hagiwara S, Byerly L (1981): Calcium channel. *Ann Rev Neurosci* 4:69-125

Hille B (1984): Ionic channels of excitable membranes. Sunderland, Mass: Sinauer Associates

Miller RJ (1986): Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 235:46-52

Stanfield PR (1986): Voltage-dependent calcium channels of excitable cell membranes. *Brit Med Bull* 42:359-367

Tsien RW (1987): Calcium currents in heart cells and neurons. In *Neuromodulation*, Kaczmarek LK, Levitan IB, eds. New York: Oxford University Press

Tsien RW, Hess P, McCleskey EW, Rosenberg RL (1987): Calcium channels: mechanisms of selectivity, permeation and block. *Ann Rev Biophys Biophys Chem* 16:265-290

Richard W. Tsien, Martha C. Nowycky
李 英 译 杨雄里 校

选择性注意及其神经结构

选择性注意是心理学中最古老的问题之一，本世纪初 Titchener 称之为心理学的核心。在经典心理学中，注意是指导致意识的产生及由之引起的形成关于刺激的内省报告能力的机制。20世纪以来，行为心理学延缓了对注意内在机制的研究。第二次世界大战后，对注意机制的探寻为 Donald Broadbent 关于选择性听觉的研究所复苏。Broadbent 提出了一种限制信息总量(信息论中正规意义上的信息)的过滤器的概念，这种过滤器位于高度平行的感觉系统和一个有限容量的知觉系统之间。人类在各式实际操作中同时处理几个信号能力有其局限性，上述观点在使这一问题的客观研究成为可能上起了很大的作用。

随着心理学向认知机制研究的推进，新的客观方法使探寻选择的过程成为可能。研究发现，单词能激起其语意关联，甚至在没有意识到对词认同时，感觉系统的高度平行化组构延伸到语意处理中。选择一种词义以引起主动的注意，似乎压抑了对该选定词的其他涵义和别的涵义相近词的采用。注意与其说如同过滤器或瓶颈，还不如说是一种为运动、知觉和一些形式的记忆储存提供优先权的机制。

尽管注意的心理学研究在关于效仿和无意识加工的限度上产生了许多有趣的结果，但在注意所涉及的机制是否不同于那些处理数据的机制并没有达成共识，更不要说对这些机制的神经基础可能是什么的任何分析。我们对作为注意基础的神经系统的认识的进展来自涉及感觉信息的选择性研究。有可能设计一个非常简单的实验方法，对人和清醒猴进行可比较的研究。

朝向反应作为一种选择感觉信息的手段，其研究由 Sokolov 从早期巴甫洛夫所作的观察发展而来。用慢自主反应作为朝向的度量很难区分出朝向动作的不同成分。在最近15年中，我们对视觉空间注意的神经结构基础的认识有了稳步的进展。记录清醒猴单个神经元放电，在设定的若干候选区中的个别细胞中发现，当猴被训练注意出现在该细胞感受野

内的目标事件时,放电频率增高。只有当猴被训练成扫视至目标时,上丘细胞的放电才显示这种选择性增强;在另一个区,后顶叶,甚至在猴凝视时,有细胞显示选择性增强。丘脑的另一个区,外侧丘脑枕,同样也显示选择性增强。经过广泛的研究,这些区域是报道具有这种特征的主要区域。

在正常人的视觉选择性研究中,注意可用几种方式来定义,即以检测目标效率的改变[以反应时(RT)、感觉阈值的下降来度量]或以颅外电活动的增强来定义。在不移动眼睛的情况下,注意能转向一个周围刺激。当眼睛移向一个周围目标时,注意向目标的转动先于眼睛运动约 150ms,这个时程与上丘细胞放电增强的时程相似。视觉空间注意的功能似为引导眼睛扫视到适当的区域,并抑制眼睛可能回复到已检测过的部位。注意和提示信号精确的时间关系与清醒动物单细胞研究的吻合,以及注意在自然视觉行为上明显的效用,这些都促成了对注意神经结构的探寻。

为了确定哪些神经结构与注意有关,考察临床神经学从脑损伤病人中收集到的证据是很有用的。单侧顶叶损伤的病人注意其损伤对侧的空间有困难。当把那些研究正常操作的定量方法用于这些病人时,发现当必须把注意向损伤对侧方向转移时,他们有特异的永久性的缺失。当为双侧损伤时,病人常报告目标从视野中消失,且很难将注意从一个目标移至任一其他目标,甚至当这个新目标落在视网膜中央凹上。顶叶损伤和转移注意的特异性成分间的关系推动了对其他脑区相似损伤的检查。有另外两个脑区显示系统性的缺损,在清醒猴,是上丘体周围的中脑区及丘脑,资料表明这些部位执行转移注意和选定目标。对清醒猴的研究表明,注意能影响前纹状区(V4)视觉信息的处理,所以丘脑尤为令人关注。假如把视觉空间注意看作有背部(顶)和腹部(下颞部)视觉通路的相互作用的参予,则丘脑代表了相互作用的一种可能路径。视觉搜寻的研究提示,当目标探测要求将在前纹状体中可能分别表达的各种信息综合起来时,需要注意的参予。这种注意转移需要在顶叶、中脑和丘脑活动的协调下,选择后续的空间定位。

对视觉之外的其他感觉系统的选择性的解剖学基础了解较少。心理学证据提示,按频率所作的音调选择类似于按空间定位所作的视觉选择。采用听觉刺激的事件相关电位的研究明确表明,对于最早脑电波的注意的调制发生在输入后的 90ms。这种选择性听觉信息的增强与通过指令去注意一个位置时所见的视觉事件相关电位的变化类似。进而,从病人身上所得证据提示顶叶损伤能产生非依赖性的听觉和视觉选择性缺失,有时会影响到损伤对侧所有的感觉模态的信息处理。

虽然感觉信息的选择对功能解剖的研究一直是最有时效的模型,但对人的实验研究清楚地表明,选择性涉及语言刺激或储存在记忆中的信息。在后顶叶和前区(如扣带皮层)之间存在稳固的连接,这提示有一个控制定向的额-顶环路。从正常被试和病人的操作研究中所得证据提示,在注意一个视觉位置和处理语言间存在着强有力的相互作用。

最近,通过考察在听和看词语时的局部血流量,已有可能来探索这些额叶区。当正常人被要求从语义关联上挑选一个单词时,在其前带状回和左背外侧前额皮层区有电活动。前带状回的活动不是语言专一性的,这个区域很长时间以来一直被认为与注意有关,左侧化的活动似乎与单词语义内容有关。可能这两个区域在语义处理中的作用与背侧和腹侧视觉系统在选择视觉位置中的功能相似。这就是说,背外侧前额区似含有语义表象,而前带状回则在这些表象成为目标时参予其间的选择。对失语病人的研究提示,它们可能不是唯一的参予语义选择的区域,然而,测定血流量方法提供了一种手段,可用来进一步测试视觉空间注意的神经区域的网络,也可用以扩展到对更为复杂形式的选择性(如那些参予语义分析的选择)的研究。

虽然要得到一种与选择性注意有关的许多区域协调活动的精细模型还有很长的路要走,但从迄今的发现中可以归纳出两个重要的共同点。(1) 存在着选择性注意的神经机制,它们与视觉和语义表象系统是分离的,并有相互作用。(2) 尽管选择性注意的机制散在广泛分离的脑区中,但构成这个网络的各个计算操作似有相当严格的定位。对这些计算组分的解剖学研究将有可能为研究普遍认定的注意障碍提供新线索,这些障碍包括精神分裂症、封闭性脑损伤和注意缺失障碍。

参考文献

Allport DA(1987): Selection for action: Some behavioral and neurophysiological considerations of attention and action. In *Perspectives on Perception and Action*, Heuer H, Sanders AF, eds., Hillsdale, N.J.: Erlbaum

Kahneman D (1973): *Attention and Effort*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall

Mesulam MM (1981): A cortical network for directed

attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 10: 309 - 325

Posner MI. Petersen SE, Fox PT, Raichle ME(1988): Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240:1627 - 1631

Treisman AM, Gelade PA(1980): A feature integration theory of attention. *Cognitive Psychol* 12:97 - 136

Michael I. Posner
杜久林 译 杨雄里 校

神经元生长相关蛋白

生长相关蛋白(growth-associated protein, GAP)是一组与轴突生长和突触发生有关的神经元多肽。最早是在低等脊椎动物和哺乳动物的外周神经轴突再生过程中见到这类蛋白质的合成增加,随后发现了一种特殊的GAP,它参与大多数或许是全部神经连接的正常发育,并且看来还参与调制成熟神经系统的一部分突触功能,这种蛋白质称为GAP-43。尽管它比其他GAP更引人注目,但在一开始就应注意,在轴突生长和突触发生中已观察到其他许多蛋白质的改变,而这些变化又只是神经元发育过程复杂的大分子变化中的一小部分。

生长相关蛋白与轴突再生

低等脊椎动物视神经损伤后的再生能力已经成为一种标准模型,广泛用来在解剖学、生理学和分子水平上研究复杂的、高度有组织的神经元系统的建立过程。为了确定可能在轴突重建或突触联系形成中起特殊作用的蛋白质,有些研究者首先在眼窝后挤压视神经,然后让其再生,再在术后的不同时间,用放射性氨基酸前体标记视网膜,并用一维或二维凝胶电泳分析在轴突运输的不同时期被运送到正在生长的神经末梢的标记蛋白。Skene和Willard发现蟾蜍视神经再生时,轴质快速运输的膜结合蛋白的标记增加20~100倍,这些蛋白质的相对分子质量为24 000、43 000和50 000,后来被分别确定为GAP-24、GAP-43和GAP-50。Benowitz和同事们同样发现,金鱼视神经再生伴有相对分子质量为24 000~27 000和44 000~49 000的快速运输的酸性蛋白合成显著增加。另外还看到,在金鱼视神经再生的早期,210 000的标记蛋白质显著增加,稍后,相对分子质量在110 000~140 000之间的标记蛋白增加。后来的研究表明,其中有些变化是由沿轴突逆行传递的信号调节的,这些信号是在神经末梢生长过程中与相应的靶细胞接触时产生的。然而,GAP表达中的其他变化,既可由神经细胞内源性机制调节,也可由轴突生长的非神经元环境调节。在金鱼视神经再生过程中,在轴突延伸和突触开始生成时,GAP-43的水平达到最高,然后降低。但在生理活动对突触组织结构进行微调的整个"敏感期"内,它仍高于对照水平。已有人提出,突触前末梢存在这种蛋白,甚至可能是敏感期内活动-依赖性调节过程得以进行的决定性因素。

外周神经再生时同样地出现标记的GAP-43和相对分子质量为26 000的蛋白增加。如同低等脊椎动物,当末梢碰到相应的靶细胞时,26 000蛋白的合成下调。相反,在不发生轴突再生的标本上,如哺乳类的视神经,作轴突切断术不能诱导GAP-43表达的增加。然而,假如在眼窝后切断视神经,则能见到GAP-43的再诱导。在这种情况下,假如将外周神经系统移植物放置在切断的神经残端处,则受损的轴突将会向移植物中再生。

GAP-43合成与神经元发育

在视觉系统发育过程中,在出生早期正当轴突延伸和突触形成时GAP-43的合成水平是高的,待神经元连接成熟后就急剧下降。这种下降与视神经轴突及其整个靶区(如外侧膝状核、上丘)在发育过程中该蛋白的免疫染色显著下降相平行。同样,在锥体束的早期发育阶段,运动皮层第V层细胞中GAP-43的合成达到高水平,在出生后1~2星期就急速下降。在视觉通路和锥体束中,GAP-43合成的变化在时间上与轴突失去形成新侧支的能力和成熟突触联系的建立相吻合。同样,就大鼠脑整体而言,在生命的第一星期,GAP-43蛋白及其mRNA达到最高水平,这与轴突生长和突触发生的最快期相吻合,随后便急剧下降。然而,正如下面要提到的,某些神经元在整个生命过程中可继续表达*GAP*-43基因,并将GAP-43转运到它们的突触前末梢,对这些突触的功能和(或)结构进行调制。

对取自胎胚大鼠皮层、背根神经节(DRG)和嗜铬细胞瘤(PC_{12})细胞的神经元培养的研究表明,*GAP*-43表达的增加开始于轴突生长过程出现时,当DRG神经元的末梢碰到靶细胞时,*GAP*-43表达便减少。细胞培养的研究和机体各种组织的分析表明,GAP-43及其mRNA具有神经元特异性。

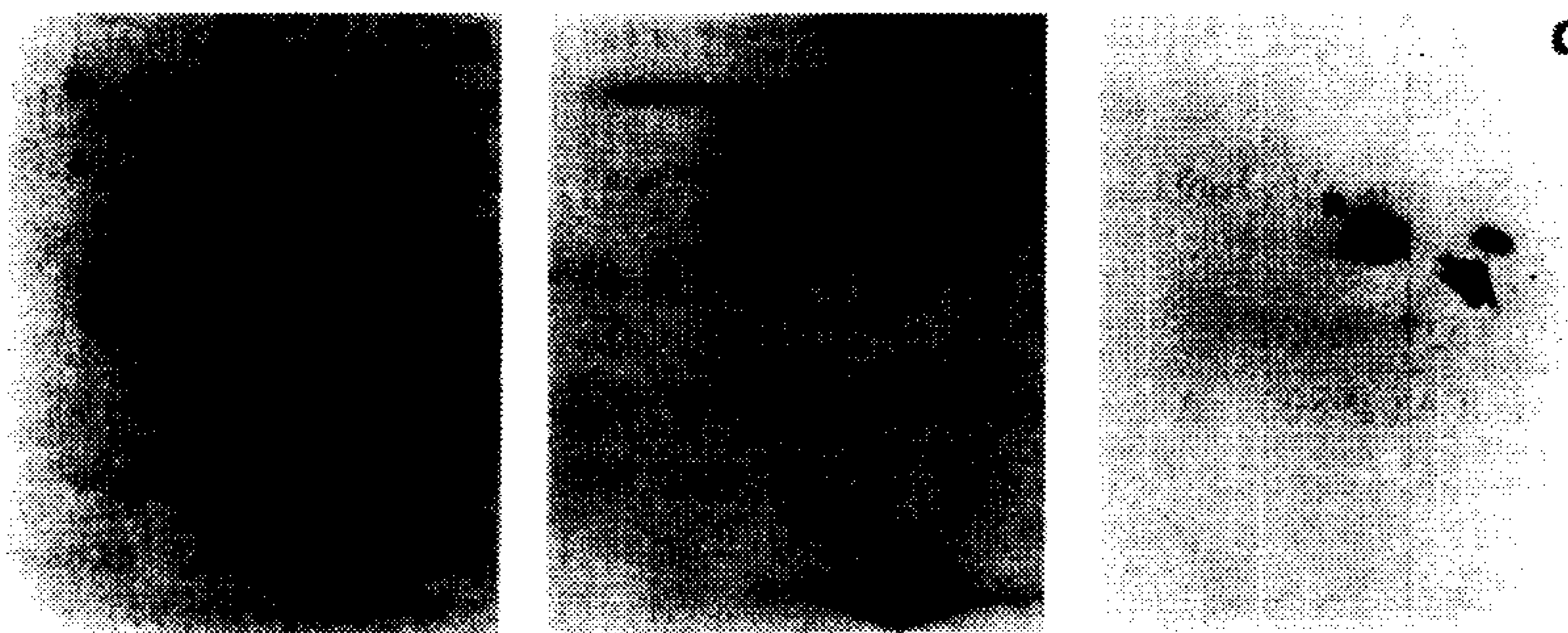


图 1　正在发育中的仓鼠视觉系统的 GAP-43。(A,B)用[^{35}S]甲硫氨酸标记仓鼠视网膜,用二维凝胶电泳和荧光摄影术显示快速运输蛋白运输到上丘的标记膜蛋白型式。出生第二天有明显的 GAP-43(A,实箭头),但在成年视觉通路中却缺如(B,空箭头)。* 示随着视觉系统成熟而增加的其他蛋白质。β-微管蛋白(β-T)用作比较参考。GAP-43 等同于 F1 中的磷蛋白 B-50(C,实箭头)。在 Ca^{2+} 存在的条件下,未成熟上丘的突触膜蛋白磷酸化后所见。

GAP-43 相当于一种已确认的磷蛋白

现已确认,GAP-43 与几个实验室各自独立发现的一种磷蛋白是相同的,它们分别命名为 B-50、F1、pp46 或 P57。这些资料汇总起来,极大地加深了我们对 GAP-43 的认识。最有意义的是,根据 Gispen、Routtenberg、Pfenninger 和 Storm 实验室的工作,GAP-43 是蛋白激酶 C(PKC)的一种底物;从膜中提取出来以后,在钙缺乏的条件下,它能与钙调蛋白结合;在膜中,它在磷酸酰肌醇磷酸酯(PI)磷酸化为磷酸酰肌醇二磷酸酯(PIP_2)的过程中起重要的调节作用。这后一作用有助于部分解释这一蛋白质的生理重要性,因为 PIP_2 经磷酯酶 C 水解,可产生第二信使二酰基甘油(DAG)和肌醇三磷酸(IP_3),它们再分别调节 PKC 活性和 Ca^{2+} 水平,因此能影响许多突触特性。再者,Aryeh Routtenberg 实验室的研究表明,在 GAP-43(F1 蛋白)磷酸化过程中由 PKC 中介的变化与大鼠海马中长时程增强(LTP)有高度的相关性。这种突触功效的长期增强,普遍认为是记忆形成的模型。有些突触在整个生命期间都有 GAP-43 的存在,这些突触可能参与中介在膜的结构和功能方面所发生的活动-依赖性变化。

GAP-43 的分子特性

GAP-43 是一种高度极性蛋白质,含 25% 酸性氨基酸、17% 碱性残基、20% 丙氨酸和极微量的疏水残基。由于 GAP-43 只含有一种芳香族氨基酸,所以在 280nm 处几乎不被吸收。虽然通常报道的相对分子质量是 43 000～49 000,但在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶上,它实际约为 24 000,并出现异常的移动特性,这很可能是低 SDS-结合的结果。GAP-43 的序列表明,它没有跨膜区段,似乎也没有糖基化的位点,并且与迄今已测序的其他蛋白质没有明显的同源性。它是一种高度延长的蛋白质,轴比大于 15。用碱提取或非离子去垢剂将它从膜中分离后,GAP-43 具有高度水溶性。在这种情况下,它是作为多聚体复合物的一部分而存在。这种复合物可能包括 4 个相同的 GAP-43 亚单位,调节 GAP-43 磷酸化的激酶(蛋白激酶 C)以及调节 PIP 磷酸化为 PIP_2 的激酶。

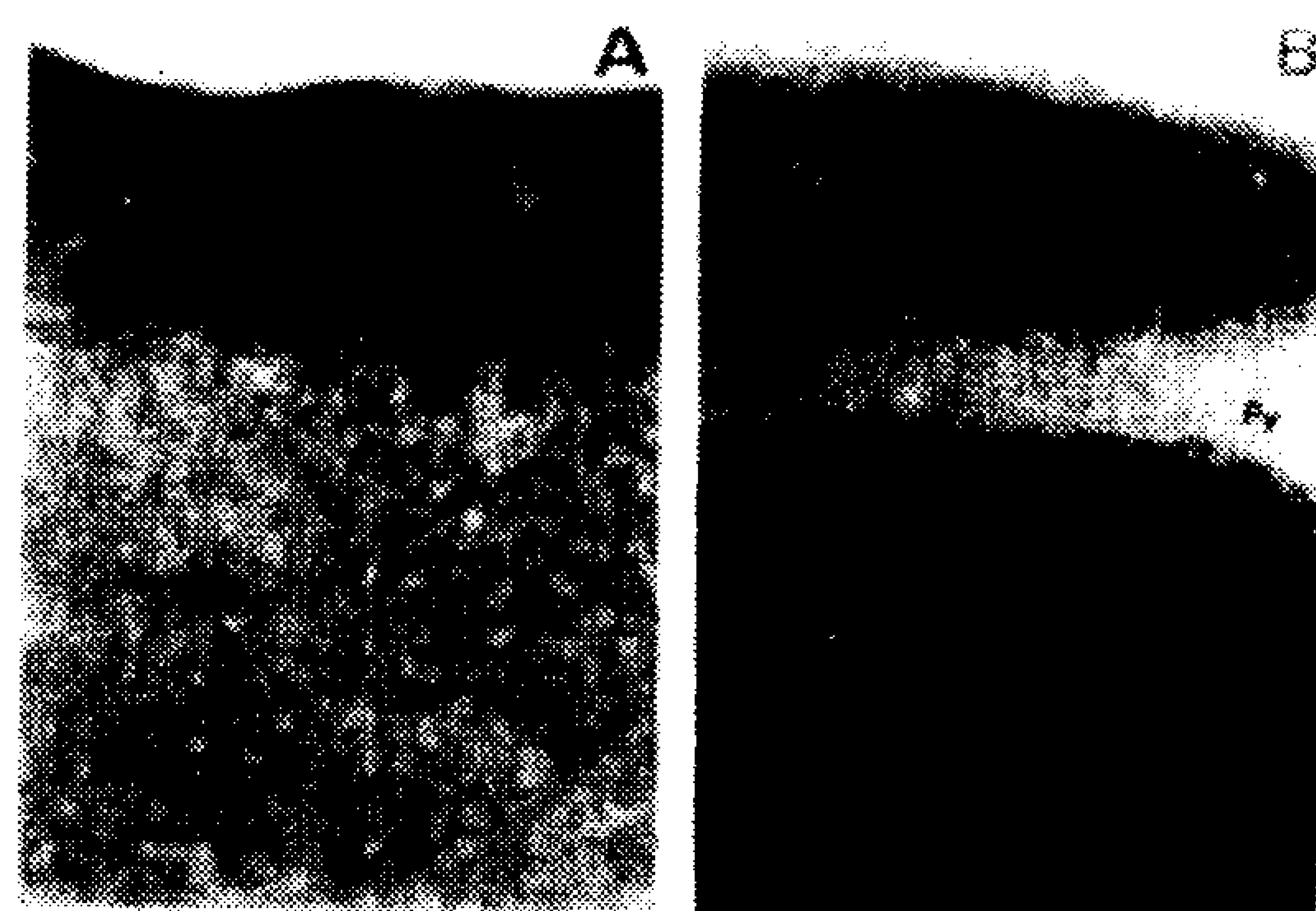


图 2　GAP-43 在成年大鼠脑内的定位。用专一的 GAP-43 抗体与醛固定的切片起反应,然后用亲和素-生物素复合体间接过氧化酶法显示抗体。A. 在大脑皮层,含有致密神经纤维和很少胞体的 1 层有很浓的免疫染色,但含有许多神经元的 2、3 层免疫染色很淡。神经元胞体未被染色。B. 在海马 CA1 区,锥体细胞体(Py)未被染色,但沿着锥体细胞的底树突(在多形细胞层,Or)和顶树突外层(在辐射层, Rad)出现很深的免疫染色。

成熟神经系统中的 GAP-43

大鼠出生后不久,多数神经元编码 GAP-43 的基因都不再明显表达,但有些神经元仍能继续高水

平地表达这种基因，直至发育成熟。免疫细胞化学表明，在成年鼠脑的新皮层Ⅰ层、海马CA1区、齿状回分子层的内1/3、梨状皮层、包括尾壳核和部分杏仁核在内的皮层下结构以及丘脑的某些非躯体感觉的特异性部位，这种蛋白的含量最高。然而，在脑干大多数特异性感觉区域和运动区域都缺乏GAP-43，提示这些区域的联系已相当稳定，很少受活动-依赖性机制的影响。

成人大脑中，*GAP*-43 mRNA含量最高的神经元是在新皮层联络区II层和海马锥体细胞。相反，在皮层的第一感觉和运动区、小脑及脑干的其他许多部位中，*GAP*-43 mRNA和这种蛋白的含量是非常低的。这些发现提示，GAP-43可能以类同于它在神经发育和LTP中的作用方式，通过功能性甚至是结构性的调制，对人脑特异性联络区中的突触能力起调节作用。

展望

因与轴突再生和生长有关而最初被命名为“生长相关蛋白”的多肽之中，有许多问题需要研究。虽然GAP-43的作用已被大量地研究，但仍不很清楚。进一步研究GAP-43表达和磷酸化的调节、可能作为一种酶、参与调控诸如膜的更新或离子流动的可能作用，可大大地加深我们对神经元发育、再生和突触可塑性的了解。但对最初命名为GAP的其他蛋白质，所知更少。此外，应该强调，还有许多其他多肽也与轴突产生、突触发生和突触可塑性有关，其中包括那些调节基因表达的蛋白质(如某些原癌基因)、调节细胞骨架发育的蛋白质(如微管相关蛋白、神经细丝亚单位)、调节粘附的蛋白质(神经元细胞粘附分子、整联蛋白)以及调节其他过程的蛋白质。由此引出了一个问题，到底哪些是GAP？哪些不是GAP？不过，已经清楚的是作为第一步、起初称为GAP的蛋白质已经打开了许多窗口，便于观察神经系统的发育过程和功能调制中一些重要事件。

参考文献

Benowitz LI, Routtenberg A (1987): A membrane phosphoprotein associated with neural development, axonal regeneration, phospholipid metabolism, and synaptic plasticity. *Trends neurosci* 10:527－532

Jacobson RD, Virag I, Skene JHP (1986): A protein associated with axon growth, GAP-43, is widely distributed and developmentally regulated in rat CNS. *J Neurosci* 6:1843－1855

Pfenninger KH (1986): Of nerve growth cones, leukocytes and memory: second messenger systems and growth-regulated proteins. *Trends Neurosci* 9:562－564

Skene JHP (1984): Growth-associated proteins and the curious dichotomy of nerve regeneration. *Cell* 37:697－700

Larry I. Benowitz, Nora I. Perrone-Bizzozero
蒋星红 译 端木肇夏 校

神经元受体的分子生物学研究

神经元通过释放神经递质来与各种靶细胞发生联系，神经递质通过与相应靶细胞表面的位点结合行使其效应，这些位点(受体)由跨膜蛋白组成。由于神经递质受体蛋白分布的密度很低，用传统的生物化学方法来确定其分子特性进展缓慢。过去五年中，在阐明它们的分子结构和作用机制方面已取得了令人瞩目的进展。这种进展之所以可能，主要是由于在其研究中应用了分子遗传学技术。

神经递质受体的一个主要作用是把信息传送到一个靶细胞的内部，引起该细胞对此神经递质的各种快速反应。神经递质对靶细胞也有慢作用，许多神经元物质只产生慢作用(如生长激素、胰岛素、神经生长因子)。我们这里不讨论神经递质受体和相关的激素和生长因子受体的这些慢作用。作了这样的限定后，按其传递信息的机制，可把神经递质受体分为两大类。第一类受体其结构中具有跨原生质膜输送离子的能力，第二类受体通过与一些位于细胞膜内表面的信息转导蛋白偶合而产生效应。这些蛋白质被称作G-蛋白，因为它们在被神经递质受体激活时结合鸟嘌呤核苷酸。在激活后，G-蛋白可以调节一系列不同的细胞事件，包括离子通道及酶的活性。许多神经递质(如乙酰胆碱和GABA)能与这两种受体都发生相互作用。图1显示了这两种受体的结构以及它们所介导的细胞反应。

含有离子通道的受体

基于药理学的实验结果，乙酰胆碱受体分为两大类。烟碱和毒蕈碱选择性地激活分别位于骨骼肌和平滑肌上的乙酰胆碱受体，这些受体已命名为烟碱型和毒蕈碱型受体。乙酰胆碱作用于骨骼肌引起K^+-Na^+通道的开放，而在平滑肌和其他富含毒蕈碱型受体的组织中却没有观察到类似的反应。烟碱型受体以较高的密度存在，这一点与其他神经递质

受体相比是独一无二的。例如,在加利福尼亚电鳐(*Torpedo Californica*)的电板器官中,这些受体是总膜蛋白的主要组成部分。正是因为其较高的密度,所以烟碱型受体是进行细致的分子水平研究的第一类受体。

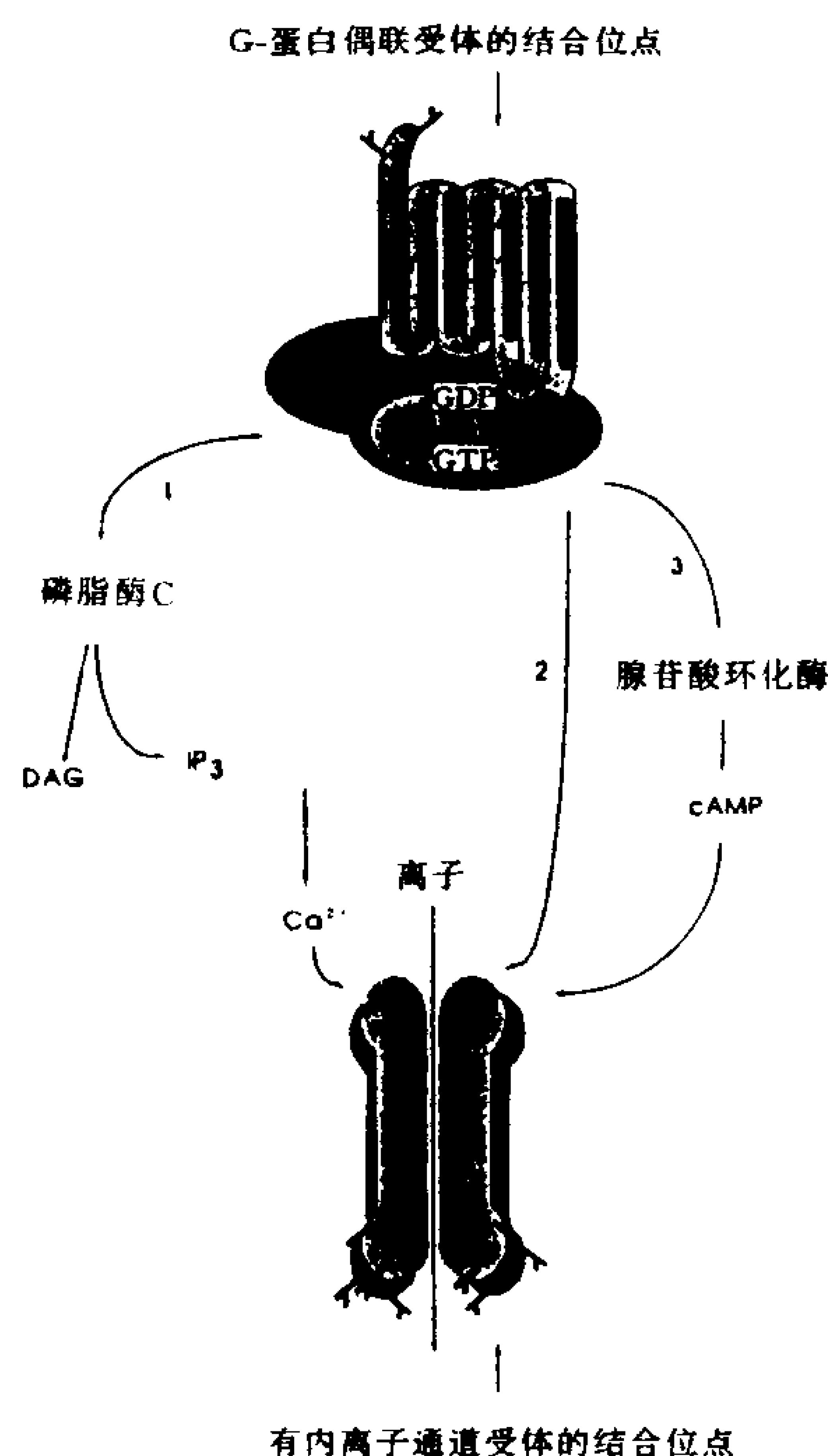


图1　两类神经递质受体的结构和转导信号的分子机制示意图。G-蛋白偶联受体由单一跨膜七次的蛋白质组成。当这些蛋白质被激活时,它们便与G-蛋白结合,G-蛋白被激活以后,直接控制各种细胞反应:(1)激活磷脂酶C,导致产生肌醇三磷酸(IP_3)和二酰基甘油(DAG),IP_3再使Ca^{2+}从胞内钙储备中释放,而Ca^{2+}转而打开细胞膜上的K^+和Cl^-通道;(2)G-蛋白也可直接偶合并激活电压敏感性K^+通道;(3)激活或抑制腺苷酸环化酶,并伴有cAMP水平的改变。在有些细胞中,cAMP开放Na^+通道,那些在其结构中包含有离子通道的受体具有多个蛋白质亚基。每个亚基跨膜数次,亚基复合体形成一个跨膜的亲水孔来输送离子。所有的受体据称均有糖残基结合于其胞外区域。为节省空间,本图用包含一个离子通道的同一种卡通元素来描绘那些被用作由G-蛋白间接调控的离子通道的神经递质受体。

利用烟碱型受体在这种组织中的高浓度,有几个实验室已纯化了这些受体,并证明它们由四个亚基组成。1983年,S. Numa的实验室利用分子克隆的方法确定了所有这四个亚基的一级序列。由于这是对一个神经递质受体的首次克隆,我们要详细地考察一下S. Numa的实验室所使用的方法。这个工作的第一步是确定所研究的亚基一部分的一级序列。受体含有α、β、γ、δ亚基,其中α亚基在此多蛋白质复合体中表达二次。M. Raftery和其同事用化学方法对每个亚基都测定了50多个氨基酸的序列。根据这些序列信息,产生了一系列的寡聚脱氧核苷酸探针(短的合成DNA片段)。用这些探针来对加利福尼亚电鳐电板器官的cDNA库进行筛选。然后分离杂交的克隆并测定其序列。这一克隆方法的图示及术语的定义参见表1。

对所推出的蛋白质序列的分析得出了一些惊人的结论。首先,每组序列都有数个疏水性氨基酸的片段。这些片段表示了跨膜区域,提示每个亚基均跨膜数次。其次,所有四种亚基的序列之间有许多相似之处(同源性),提示这些亚基之间有进化上的关系。

表1　根据蛋白质序列克隆神经递质受体的方法

1. 纯化蛋白质
   所有目前已被克隆的神经递质受体均采用亲和层析作为主要的纯化步骤
2. 取得序列的信息
   对N末端或蛋白质片段用化学方法来测序
3. 合成一个与编码已知蛋白质的氨基酸残基的DNA序列互补的DNA探针
4. 筛选一个基因库或cDNA库(库是以下述方法制备的)

基因库	或	cDNA库
来自有机体的DNA		来自组织的mRNA
↓		↓
片段插入载体以在细菌中复制		作为模板合成DNA,插入一个载体中以在细菌中表达

   细菌菌落用放射性标记的DNA探针筛选
5. 选择阳性的菌落(与探针相杂交的),分离DNA并测序
6. 编码序列插入两个载体中的一个,选用以下两种方法中一种产生受体蛋白
   a. 体外合成mRNA注入爪蟾卵母细胞
   b. 将DNA插入哺乳动物细胞的基因组中

为了进一步地了解烟碱型受体的结构和功能,将克隆的亚基表达成蛋白质。从每一克隆在体外合成的信使RNA被注射入非洲爪蟾卵母细胞(非洲爪蟾卵母细胞具有从外源mRNA大量有效转译蛋白质的代谢能力)。这个方法证实,烟碱型受体是被受体激活的Na^+-K^+通道,因为乙酰胆碱只在注射

过外源 mRNA 的卵母细胞中开放这些通道。

根据骨骼肌烟碱型受体的序列，S. Heinemann 的实验室筛选了哺乳动物组织的基因库，用来确定脑和骨骼肌中是否存在相同的烟碱型受体。至今，这个实验室已报导了几个来自脑中烟碱型受体 α 亚基的不同的序列，这些受体的序列与哺乳动物骨骼肌烟碱型受体的序列相似。这些结果提示，在脑中存在着多种不同于骨骼肌中烟碱型受体的亚型。

γ-氨基丁酸(GABA)受体在药理上可分为几类：$GABA_A$ 受体选择性地被蝇蕈醇(muscimol)激活，而 $GABA_B$ 受体则被氯苯氨丁酸激活。$GABA_A$ 受体包括有一种可被苯二氮草(benzodiazepine，一种被广泛应用的抗焦虑剂)直接调制的 Cl^- 通道。$GABA_A$ 受体的提纯已表明，这类受体有两类亚基组成，GABA 结合于 β-亚基，苯二氮草结合于 α 亚基。使用与 S. Numa 实验室克隆烟碱型受体大体相同的方法，P. Seeburg 和 E. Barnard 实验室克隆了 $GABA_A$ 受体的 α 和 β 亚基。也即，他们用化学方法从纯化的亚基确定蛋白质序列，合成寡聚脱氧核苷酸探针，筛选出一个猪脑的 cDNA 库。α 和 β 亚基具有相当大的同源性，均有许多疏水氨基酸片段，提示此是跨膜区域。用来自两个亚基克隆的 mRNA 注入卵母细胞，可产生由 GABA 和苯二氮草调节的 Cl^- 通道。

甘氨酸受体，类似于 $GABA_A$ 受体，包含一种具两个亚基的 Cl^- 离子通道。α 亚基结合于甘氨酸，β 亚基的作用还不清楚。基于纯化蛋白质的序列，H. Bezt 实验室克隆了甘氨酸受体的 α 亚基。此受体在表达后没有功能性，提示可能需要未克隆的 β 亚基以实施功能。与烟碱型和 $GABA_A$ 受体中的情况相似，甘氨酸受体具有数个疏水氨基酸残基的片段，提示也存在多个跨膜区域。也许最重要的发现是烟碱型、$GABA_A$ 型和甘氨酸受体具有很高的同源性，尤其是在这些假设的跨膜区域中。这种同源性的存在使人们假设所有这些作为离子通道的受体来自同一个远古的基因。这一假设从最近对电压依赖性 Na^+、Ca^{2+}、K^+ 通道蛋白序列的报导得到进一步的支持，所有这些通道均有相似的高同源性的区域。

与 G-蛋白偶合的受体

在许多细胞中，肾上腺素和去甲肾上腺素通过激活腺苷酸环化酶引起环磷酸腺苷(cAMP)水平的快速升高。药理学分析表明，cAMP 的这种升高可由两种药理学上不同的受体(β1 和 β2)所介导。A. Gilman 的实验室和其他许多工作说明，这些受体通过与 GTP 结合蛋白(G-蛋白)偶合来激活腺苷酸环化酶。已经证明，许多其他的神经递质受体通过与某种 G-蛋白偶合来调节多种酶和离子通道。

R. Lefkowitz 实验室从仓鼠肺中纯化了 β2 受体，并与 R. Dixon 实验室合作，用化学方法确定了一小部分的蛋白质序列。他们合成了几种探针并筛选出了仓鼠的基因库。最后，这些学者从一个基因库中克隆了此受体，并推出了其一级序列。从这个序列产生出了许多关于 β 受体的结论。首先，这个基因的序列没有中断的，即基因没有内含子。其次，序列具有七个疏水片段，预示有七个潜在的跨膜区域。最后，此序列与视色素视紫红质有明显的同源性(尤其在几个可能的跨膜部位)。视紫红质是视网膜中的光的受体，在与 G-蛋白偶合方面与 β 受体相似。视紫红质的序列也预示有七个跨膜区域。

利用 T. Haga 实验室提纯所得到的序列资料，S. Numa 实验室克隆了毒蕈碱型乙酰胆碱受体。此受体是从猪脑中提纯并克隆的。与 β 受体和视紫红质相似，毒蕈碱型受体的序列预计也是一个具有七个跨膜区域的蛋白质，且也与 G-蛋白偶合，可是与 β 受体不同，有证据表明，对毒蕈碱型受体激活生化和生理反应有很大的异源性。此外，在毒蕈碱型受体已观察到许多药理学差异提示有亚型的存在。

为了研究毒蕈碱型受体在药理和生理上的差异是否由于存在多种来自不同基因毒蕈碱受体的亚型，NIH 的几个实验室合作探索了毒蕈碱型受体基因的异源性。我们合成了一种对克隆自猪脑的毒蕈碱型受体一片段的寡聚脱氧核苷酸探针。此探针是针对于在所有 G-蛋白偶合受体间都有很高同源性的那一片段来合成的。到目前为止，我们已经从大白鼠和人染色体组克隆了五个毒蕈碱型受体基因，这些受体在序列上有高度的同源性；它们的序列预示它们是含有七个跨膜区域的蛋白质，在其基因的编码区无内含子。

还有两类与 G-蛋白偶合的受体现已被克隆，这些受体包括 α2 肾上腺能受体和另一种神经肽 K 物质受体。α2 受体与 G-蛋白偶合抑制腺苷酸环化酶。与其他 G-蛋白偶合受体相似，从其序列推测，它也具有七个跨膜区域。K 物质受体也与 G-蛋白相关联并具有七个可能的跨膜区。目前被克隆了的 G-蛋白偶合神经递质受体，均有七个跨膜区，并含有高度同源的部分，另外从已知基因结构的几例来看，在基因编码区均不存在内含子。这些资料提示，所有 G-蛋白偶合的受体可能来自同一个远古的基因。目前(1988 年 2 月)已克隆的神经递质受体及其可能的结构和细胞功能归纳于表 2。

表 2　已克隆了的神经递质受体及其主要的细胞反应

神经递质	受体	细胞功能	结构
乙酰胆碱	烟碱型		
	肌肉	Na^+/K^+	A
	脑(多种类型)	Na^+/K^+(?)	A
	毒蕈碱型		
	m1	磷脂代谢	B
	m2	腺苷酸环化酶↓ 非特异性阳离子 K^+(?)	B
	m3	磷脂代谢	B
	m4	腺苷酸环化酶↓	B
	m5	磷脂代谢	B
去甲肾上腺素 肾上腺素	β1	腺苷酸环化酶↑ Ca^{2+}(?)	B
	β2	腺苷酸环化酶↑	B
	α2	腺苷酸环化酶↓(?) K^+(?)	B
K 物质	?	磷脂代谢(?)	B
甘氨酸		Cl(?)	A
GABA	A	Cl	A

结构 A，神经递质受体具有多种蛋白质亚基并含有一种离子通道；相应每种通道也指出了其透过的离子。结构 B，与 G 蛋白相偶合的神经递质受体，对这些受体指出了相应于每个受体的初级反应。目前所有已作研究的刺激磷脂代谢的神经递质受体，都动员胞内钙离子，从而打开钙依赖的 K^+ 和(或)Cl^- 通道。有些反应已在药理学鉴定的受体上显示，但未在克隆的受体上验证的则标上了问号。

序列以外的内容

一旦神经递质受体被克隆，就能回答若干有关结构和功能的问题。例如，R. Dixon 实验室利用基因定位突变(通过改变克隆的 DNA 来系统地变更蛋白质序列)显示药物结合 β2 受体疏水核(跨膜区)。用类似的方法，S. Numa 实验室揭示，烟碱型受体中哪些区域与乙酰胆碱结合和离子通透有关。从这些实验加以扩展，并结合一些传统的方法，如 X 射线晶体成象，可构筑神经递质受体详细的结构模型。

用克隆了的 DNA 序列，人们可以测定编码神经递质受体的 mRNA。对于许多神经递质来说，还未能得到抗体，所以 mRNA 的测定是研究组织特异性表达的唯一途径。通过确定组织切片中的 mRNA 图谱(原位杂交)，已观察到脑内烟碱型受体是在脑不同的区域表达的。我们在 NIH 的研究组使用有关的方法测定了编码 $GABA_A$ 受体 α 亚基和 5 个毒蕈碱型受体的 mRNA。α 亚基在脑中的分布呈高度离散型，非常相似于苯二氮草受体的分布。毒蕈碱型受体 mRNA 的分布也是离散的：一类在心脏中较丰富，另外有三种在脑的不同部位表达。最后，我们有可能利用克隆的序列来产生抗体。基于序列可合成肽，这些肽可用作抗原，所得的抗体用于免疫细胞化学分析和印迹分析，以研究克隆蛋白质的分布。

受体可在卵母细胞中表达，也可被稳定地整合到哺乳动物细胞的基因组中，用来确定它们的药理学特性及与每种受体相关的细胞反应。当通过克隆被发现新的受体亚型时这种方法尤其重要。例如，S. Numa 的实验室在卵母细胞中表达了两种毒蕈碱型受体，并显示它们有不同的药理学特性，产生不同的电生理反应。我们在 NIH 的研究组把克隆的毒蕈碱受体亚型的 DNA 整合到各种细胞株的基因组中，发现这些受体有药理学上差异，产生由各种 G 蛋白介导的不同的细胞反应。

毋容置疑，上述各种方法的结合将导致新药有成效的发展。例如，毒蕈碱型受体亚型与脑的特定的组织和区域有关。这些资料提示，对每种亚型有选择性的药物可产生不同的生理学反应。新开发药物的特异性可利用表达每一种分离的受体的细胞来测试。将克隆 DNA 整合到任何缺乏内源性毒蕈碱型受体的细胞中即可制备上述所需的细胞。

参考文献

Bonner TI, Buckley NJ, Young AC, Brann MR(1987): Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* 237:527 – 532

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencores TA, Seeburg PH, Barnard EA (1987): Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 328:221 – 227

Dixon RAF, Koblika BK, Strader DJ, Benovic JL, Dohlman HG, Frielle T, Betanowski MA, Bennett CD, Rands E, Diehl RE, Mumford RA, Slater EE, Sigal IS, Caron MG, Lefkowitz RJ, Strader CD (1986): Cloning of the gene and cDNA for mammalian β-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature*(London) 321:75 – 79

Mishina M, Tobimatsu T, Imoto K, Tanaka K, Fujita Y, Fukuda K, Kurasaki M, Takahashi H, Morimoto Y, Hirose T, Inayama S, Takahashi T, Kuno M, Numa S (1985): Location of functional regions of

acetylcholine receptor α-subunit by site-directed mutagenesis. *Nature* 313:364－369

Mark R. Brann
陆丽芳 译 杨雄里 校

神经系统中的锌

过渡金属锌被认为在许多代谢部位起着重要的生理作用。一个中等身材的人体内含大约2.5g的锌，大多存在于肌肉和骨骼中。在微量元素中，组织中锌的含量仅次于铁。锌较易与蛋白质的巯基和咪唑基相结合。四十多年前，已确定锌与碳酸酐酶在功能上有重要的关联；随后便有了许多描述锌的"金属结合酶"的报道。饮食缺锌致大鼠死亡；人体的饮食缺锌与各种全身性过程的异常有关，这些过程包括生长、性成熟、伤口愈合。

神经系统也无例外地在代谢上对锌有广泛的依赖性。锌对正常的中枢神经系统的发生是必要的。饮食缺锌与味觉灵敏度、智力功能的改变有关，后者包括昏睡、记忆紊乱等。

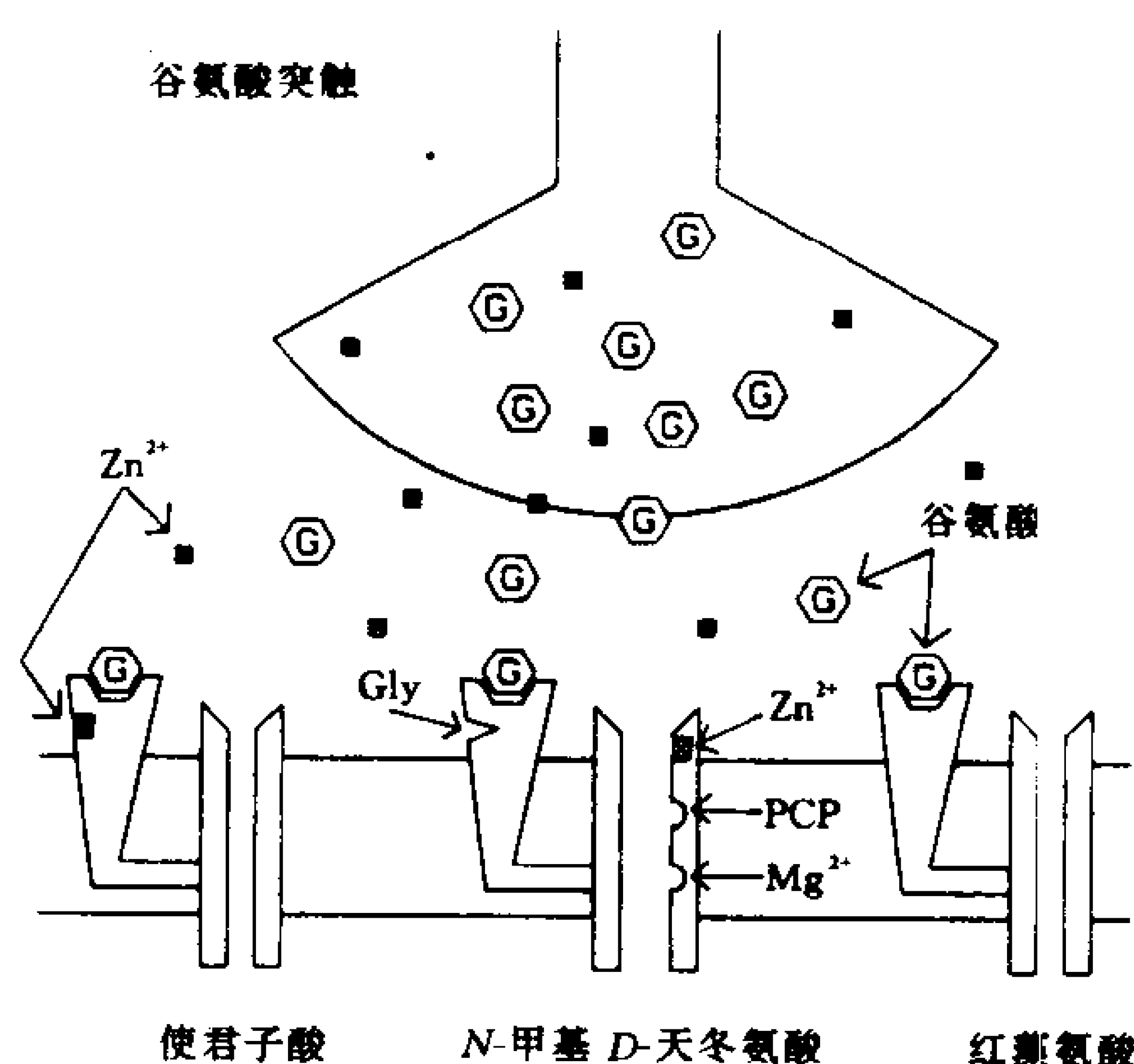


图1 锌对谷氨酸能传递的调制及与谷氨酸的突触性共释放。该纯推测性图解显示锌怎样与使君子酸受体上的调节位点结合，加强与使君子酸通道开放的偶合；同时锌又与NMDA通道上阻断位点结合。谷氨酸是激活NMDA受体和非NMDA受体（使君子酸和红藻氨酸）的广谱激动剂。因此，共释放的锌能关键性地改变对谷氨酸的突触后反应。也在这里阐明了NMDA受体-通道复合物上的其他三个调节位点：一个甘氨酸位点（以某种方式加强NMDA作用的）、一个PCP位点（phencyclidine）及一个镁的位点。PCP和镁的位点都是与NMDA通道阻断有关的。

然而，日益增多的证据指出锌的另外一项特殊功能，即在兴奋性突触处参与中枢神经信号的传递。在脑中，特别是海马和新皮层存在大量可螯合的锌。对超微结构的研究提示兴奋性突触小体的部分囊泡里含许多游离锌。在海马中，锌持续地位于从齿状回颗粒细胞投射来的兴奋性苔状纤维末梢与CA3区锥体细胞的突触上。几项研究提示，突触前神经元放电使内源性锌释放。这种释放是钙依赖性的。当活动很强时，锌在突触间隙的浓度可达几百微摩/升。释放至间隙后，锌可能被突触前末梢主动重摄取。

由于游离锌的存在、释放、摄取有这些特点，它有可能是中枢兴奋性突触的信息传递物质，可以各种形式调制主要的兴奋性神经递质（如谷氨酸或相关的氨基酸）。若干生理研究或施加外源性锌或施加内源性锌，发现兴奋性回路特性（特别是海马中的苔状纤维）发生改变，这些研究支持上述观点。

最近，有关锌对培养的皮层神经元和海马神经元的作用的研究显示，锌可能在调制谷氨酸类神经传递中起一种特异的作用，选择性阻断NMDA受体（谷氨酸受体亚型）所介导的兴奋，强化使君子酸受体（谷氨酸受体的另外一种亚型）所介导的兴奋。因此，可以预期，锌和谷氨酸的共释放使谷氨酸所激活的NMDA通道相对于使君子酸通道的比例降低。由于NMDA通道具有某些特性，如对钙的高度通透性和镁引起的电压依赖性阻遏效应。这种降低能用来修饰突触后反应的性质，从而动态地调节兴奋性神经传递的性质。例如，重复性兴奋性突触活动所引起的锌在突触间隙中形成可用作一种负反馈"制动闸"，来对抗镁诱导的NMDA通道增强突触兴奋的倾向。

锌对谷氨酸受体介导的作用的影响不仅限于神经兴奋，也扩展至神经毒性。锌降低了NMDA受体介导的神经毒性，加强了使君子酸受体介导的毒性。因此，锌亦具神经元保护功能，可防止正常的高度突触兴奋因过度激活NMDA而损伤神经元。这种现象可能在局部缺血、低血糖时发生。

然而，就神经细胞保护而言，锌可能是一把"双刃剑"，因为，如果高浓度锌瞬间作用于细胞本身便会造成神经元甚至神经胶质细胞损伤，长时间高度兴奋时（如癫痫时）有可能发生这种情况。此外，少数前脑神经元含标记酶NADPH-黄递酶，这种细胞亚群对NMDA受体介导的神经毒性具固有的抵抗力，但对使君子酸介导的神经毒性却异乎寻常地易受损伤。对于这些神经元，甚至少量的锌也会通过

增强使君子酸受体介导的神经毒性而增加谷氨酸诱导的细胞损伤的可能性。

中枢神经系统的内源性锌也可能通过兴奋性氨基酸系统之外的机制调制中枢神经的信号传递。已有工作表明,锌颉颃抑制性氨基酸类神经递质 GABA 对海马神经元的作用,也影响神经元膜上的电压依赖性钠和钙通道。显然,必须对锌在脑的正常功能和各种疾病中的作用作进一步的探讨。

参考文献

Choi DW, Yokoyama M, Koh J (1988): Zinc neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience* 24:67-79

Frederickson CJ, Howell GA, Kasarskis EJ (1984): *The Neurobiology of Zinc*. New York: AR Liss

Peters S, Koh J, Choi DW (1987): Zine selectively blocks the action of N-methy-D-aspartate on cortical neurons. *Science* 236:589-593

Westbrook GL, Mayer ML (1987): Micromolar concentrations of Zn^{2+} antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature* 328:640-643

Dennis W. Choi
李 英 译 杨雄里 校

神经系统的原癌基因

病毒癌基因(v-oncs)最初被认为是急性致癌逆转录病毒编码转化活性的遗传因子,后经研究证实存在一系列与病毒癌基因同源的细胞基因,将其称为原癌基因(c-oncs),而病毒癌基因则由原癌基因衍生而来。原癌基因在整个进化过程中高度保守,从病毒癌基因的转化潜力可以推断,原癌基因在细胞的生长调节中起作用。也有证据表明原癌基因参与细胞分化的调节。因为它们的表达常导致多种复杂的细胞途径的激活,因此,原癌基因的蛋白质产物实际上很可能是调节性的而非结构性的,这已通过分析它们的功能活动得到证实。有一类原癌基因编码的蛋白质(包括几种生长因子受体)具酪氨酸激酶活性。第二类原癌基因(*ras* 基因)编码的蛋白质是 GTP酶,可结合鸟苷酸。第三类原癌基因编码具 DNA 结合活性、调节转录的核蛋白。另外,已证实几种原癌基因不能明确地归入这些功能性类别。

由于原癌基因蛋白质产物具调节功能,神经系统中原癌基因的参与,很自然地吸引了越来越多的注意力,且提出了以下几个问题:哪一类原癌基因可以在神经系统中表达?它们是否具有发育性的和(或)细胞特异性的表达?它们的表达是怎样被调节的?是否具有神经系统特异的原癌基因产物?原癌基因在调节成神经细胞和成胶质细胞的增殖和(或)分化过程中是否具有特异作用?在成熟的神经系统中它们是否发挥功能作用,包括参与神经元的可塑性和修复?在神经系统疾病(包括肿瘤)病因中是否有特异的原癌基因参与?

在这个条目中,将总结有关神经系统中原癌基因的最近工作(直到 1987 年)。尽管这方面的工作还处于初始阶段,但对我们进一步理解脑的发育和功能有很大的帮助。为更好地介绍这些材料,特对不同的原癌基因家族分别予以阐述。

***c-fos* 基因**

c-fos 基因编码能与 DNA 结合的、可能具有调节转录活性的核蛋白。*c-fos* 基因的表达在功能上参与细胞增殖和分化。多种刺激如生长因子和激素可导致 *c-fos* 的激活。这种激活出现极快,在刺激后的几分钟内即发生,至少可把 *c-fos* 蛋白水平提高一个数量级,且 *c-fos* 的激活是短暂的(*c-fos* mRNA 在几小时内恢复到基础水平)。*c-fos* 在调节和功能上的特征提示这个原癌基因可能在功能上起着"主开关"的作用,由它开启其他具有重要功能的基因。

在神经系统中报道了 *c-fos* 调节的第一个证据,即在培养的 PC12 嗜铬细胞瘤细胞,*c-fos* 基因可被神经生长因子(NGF)迅速而短暂地激活。NGF 可诱导 PC12 细胞停止增殖并向神经元分化。然而,因为 *c-fos* 基因在 PC12 细胞中可被各种非分化刺激诱导。显然,这个基因的表达本身不足以触发神经元分化,*c-fos* 基因表达在这个过程中是否起必需的作用,还有待阐明。

在不增殖、向神经元分化了的 PC12 培养物中,弃除和再加入 NGF,仍能诱导 *c-fos*。这提示在成熟、不增殖的神经元群中,此基因可被激活,因此,这与在行为调节(更不用说细胞增殖和分化调节)中 *c-fos* 诱导的可能作用一致。

另有实验揭示,在不增殖、向神经元分化了的 PC12 细胞,通过高 K^+ 去极化或激活烟碱型乙酰胆碱受体,也可诱导 *c-fos*。两种刺激方法都由胞外钙内流介导。相反,由 NGF 引起的 *c-fos* 的激活则不需胞外钙。

1987年发表了几项研究工作，把这些细胞培养的实验延伸到完整的神经系统。给予小鼠致惊厥药戊四氮(Metrazole)，发现能在中枢神经系统中诱导 c-*fos* 基因 mRNA 迅速和短暂的表达。这种动物 c-fos 蛋白的免疫组化技术定位提示，在脑的许多部位，包括皮层、边缘系统、海马、嗅球的神经元核中都有表达。诱导是时间依赖性的，c-fos 蛋白先出现在齿状回、梨状回和带状皮层，然后是整个皮层、边缘系统和海马。

在第二项研究工作中，大鼠被电刺激诱导癫痫发作，这种类型发作可导致 CNS 对以后的癫痫发作反应持续加强(点燃现象)。电刺激 30min 内，在大脑皮质、海马、齿状回、杏仁核、尾状核、梨状核的神经元(但不是胶质)核中即可检测到 c-fos 蛋白样免疫活性的大量增加。24h 内，染色恢复到接近基础水平。

第三项研究工作是用伤害性辐射热或化学物质刺激皮肤感觉传入神经以激活细胞，在 2h 内，背角表层神经元中可产生 c-fos 免疫化学交叉反应蛋白的诱导；但在背根神经节、薄束核或腹角中不产生诱导；电刺激坐骨神经或隐神经也没有在这些区域内产生诱导。从而提示，由感觉刺激引起的 c-fos 蛋白跨突触诱导是通过神经递质介导的，可能是存在于进入背角的细传入纤维中的肽类物质。

最近，c-*fos* 基因被证实是生长因子诱导的基因家族中的一个成员，这些基因编码具有调节转录活性的核蛋白。在 PC12 细胞，这些基因可被 NGF 激活。根据 c-*fos* 基因和家族中其他成员被快速调节的特点和它们的蛋白质产物在控制后继反应中的可能作用，提出了这样一种有趣的可能性，即这些基因的诱导可能与神经元可塑性有关，估计包括轴索的改建、修复，长时程适应性的电生理反应和记忆痕迹的储存等多种过程。

myc 基因家族

v-*myc* 基因最初被认为是鸟类骨髓瘤病毒的转化因子。随后发现，v-*myc* 基因细胞对应物(c-*myc*)的突变、扩增和移位，广泛参与小鼠和人的肿瘤发生。c-*myc* 基因编码一种能与 DNA 结合的核蛋白。c-*myc* 基因可被生长因子在转录水平激活，但时程慢于 c-*fos*。在成纤维细胞生长周期中需要 c-*myc* 基因的表达。

在 PC12 系统中给予 NGF，可使 c-*myc* 基因表达短暂增加。非分化因子如表皮生长因子(EGF)也产生类似作用。所以，与 c-*fos* 基因表达一样，c-*myc* 基因表达不足以触发细胞分化。

在机体发育过程中，c-*myc* mRNA 出现在许多增殖组织中。在发育中的小鼠小脑中，对此基因进行了详细研究，发现在胚胎后期小鼠小脑中表达非常高，而后下降，在出生后 3～10d 之间，形成第二个高峰。后者的表达位于原始颗粒细胞的前体和正在分化的浦肯野细胞。这与 c-*myc* 基因参与神经系统的增殖和分化的可能作用一致。

c-*myc* 基因所在的家族现包括另外四个相关基因(N-*myc*、L-*myc*，U-*myc* 和 B-*myc*)。N-*myc* 基因在发育早期阶段和许多新生组织中有高度表达。新生组织中，脑、肾和肠道表达水平最高。L-*myc* 基因在新生啮齿类脑中也呈高水平表达，但在出生后 17d 内却检测不出。这些基因的功能目前还不太清楚，但同样可能至少与增殖有关。

c-_src_ 原癌基因

c-*src* 原癌基因与鸟劳斯肉瘤病毒具转化力的 v-*src* 癌基因同源，它编码 60 000 的酪氨酸特异蛋白激酶($PP60^{c-src}$)。该蛋白质主要位于细胞膜的胞质面，根据它的活性，已证实了多种推定的细胞内底物。在神经系统中发现了 $PP60^{c-src}$ 的另一变型，它含有与非神经组织对应物有关的 6 个氨基酸插入，具较高的酪氨酸激酶活性和一个新的丝氨酸磷酸化作用。现在还不清楚，这 6 个氨基酸的插入是由单一转录单位还是由两个非常相似的单位多样性剪接造成的。

$PP60^{c-src}$的组化定位揭示它在发育的神经组织中有较高水平。这种蛋白质在鸡的神经发育中研究最多。它先在神经外胚层中，然后在胚脑、视网膜和脊神经节中短暂表达。$PP60^{c-src}$不仅在活跃的增殖期，而且在神经元的分化期和有丝分裂后最终分化了的神经元中均明显存在。在培养的鸡背根神经节中，c-src 蛋白分布于生长锥、细胞体和轴索中。非神经元型 $PP60^{c-src}$在培养的鼠星形胶质细胞中也有高水平表达。

有好几个观察结果支持 c-*src* 不仅参与增殖而且参与神经元的分化。其一，在畸胎瘤细胞中，用视黄酸诱导神经元分化，可伴随神经型 $PP60^{c-src}$ 表达平行增加。其二，携带 v-*src* 基因的逆转录病毒导入 PC12 细胞，可使 PC12 细胞停止增殖，并长出轴索。

在晚期果蝇幼体神经组织中可检测到高水平的 c-*src* mRNA。因此，可利用果蝇遗传上的有利特点来研究 c-*src* 在神经系统中的功能作用。

ras 原癌基因

c-*ras* 基因起初被认为是具有 Harvey 和 Kirsten

鼠肉瘤病毒转化活性的癌基因。至今，在哺乳动物中已发现三种细胞 *ras* 原癌基因(c-Ha-*ras*、c-Ki-*ras* 和 N-*ras*)。*ras* 基因产物是具有 GTP 酶活性的 GTP 结合蛋白。这些蛋白质(简称 P21)位于细胞膜的胞质面，在结构上与调节腺苷酸环化酶的 G 蛋白相似。P21 蛋白在进化上很保守，甚至在酵母中也存在同源蛋白质。大量证据提示 ras 蛋白在细胞内信号转导中起作用，且在触发细胞增殖和分化中也起作用。

ras 基因产物在发育的和成熟的组织(包括脑)中有广泛分布。最近几年的研究提示 c-*ras* 参与介导神经元分化。将 Ha-*ras* 基因通过肉瘤病毒导入 PC12 细胞，或通过微注射把纯的 Ha-ras 蛋白注入 PC12 细胞可抑制其增殖，且至少与 NGF 诱导神经元分化(包括长出轴索)的一些方面类似。另外，微注射 P21 抗体于 PC12 细胞异核体，可阻断 NGF 促进轴索长出的能力，提示 P21 或相关蛋白质在介导神经元对 NGF 和其他神经营养因子的反应中有潜在作用。最近，对携带有可诱导的 *ras* 基因的 PC12 衍生细胞的研究进展，有助于更好地理解神经系统中这个原癌基因家族的作用。

c-*erb*-B 基因[表皮生长因子(EGF)受体基因]

EGF 受体是一种酪氨酸蛋白激酶，系鸟红细胞瘤病毒癌基因(v-*erb*-B)在正常细胞中的对应物。尽管这个题材丰富的述评超出本条目篇幅，但仍需注意最近的研究结果，即 EGF 在中枢神经系统中具有促有丝分裂和神经营养的活性。

原癌基因和神经元肿瘤

由于篇幅限制，不能对这个问题进行广泛讨论，但可列出几个著名实例。N-*myc* 基因扩增似乎与某些神经肿瘤如成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤有关。另外，最近的研究提示人的遗传性成视网膜细胞瘤的易感性直接与细胞基因 RB 的失活相关。该基因在 1987 年被克隆，能编码核中 DNA 结合蛋白。与经典的癌基因截然不同，RB 基因产物具抑制致瘤的潜力。除了与肿瘤生成相关外，这个结果还提出这么一个可能性，即 RB 基因还可调节神经元成为非有丝分裂神经元的过程。

结论和展望

尽管原癌基因在神经系统中的功能作用还有待进一步确定，但有一点很清楚，这个问题具有明显的潜在重要性，并且该领域的研究还刚起步。今后几年的研究必将增加有关这些调节基因的定位、发育表达、调节和功能活性的信息。可以预言，这会反过来在较大范围内加深对神经细胞增殖、分化和可塑性调节的认识。

参考文献

Adamson ED (1987): Oncogenes in development. *Development* 99:449 - 471

Brugge JS, Cotton PC, Queral AE, Barrett JN, Nunner D, Keane RW(1985): Neurones express high levels of a structurally modified activated form of pp60[c-src]. *Nature* 316:554 - 557

Greenberg ME, Greene LA (1986): Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcription. *Science* 234:80 - 83

Cole MD (1986): The *myc* oncogene: its role in transformation and differentiation. *Ann Rev Genetics* 20:361 - 384

Lloyd A. Greene, Michael E. Greenberg
娄淑杰 译 邱俭 印其章 校

神经纤维中的通路

进入背根神经节 T 形神经元两侧纤维分支的物质应该有所不同。在其感觉纤维分支中，物质被运输至末梢，使末梢保持较低的阈值，并使其对各种物理性或化学性刺激特别敏感，从而产生神经冲动。而通过背根进入脊髓的分支，作为突触前末梢，终止于神经元的胞体和树突，有递质或递质相关物质去影响神经传递。在向神经节内注入标记的氨基酸前体后，采用凝胶电泳(SDS-PAGE)和其他生化分析方法，发现向背根和向感觉纤维运输的许多标记蛋白质并无明显差异。向这两侧纤维分支运输的多数蛋白质是相似的，这些蛋白质用来更新轴突中的细胞器结构(如微管、神经细丝和微丝)以及膜的结构和功能成分(如促进动作电位传导的离子泵和离子通道)，是它们掩盖了在两侧纤维分支中确实存在差异的较少量的蛋白质。

然而，另有证据表明，在猴腰 7 神经节注入 [^{3}H]-亮氨酸后，向神经元两侧纤维分支运输的标记蛋白质有明显差异。在其较长的一段背根中，可容易看到完全是外流形式的快速轴浆运输，而且背根中标记蛋白质的峰值只有感觉纤维分支中的 1/3～1/5(图 1)。

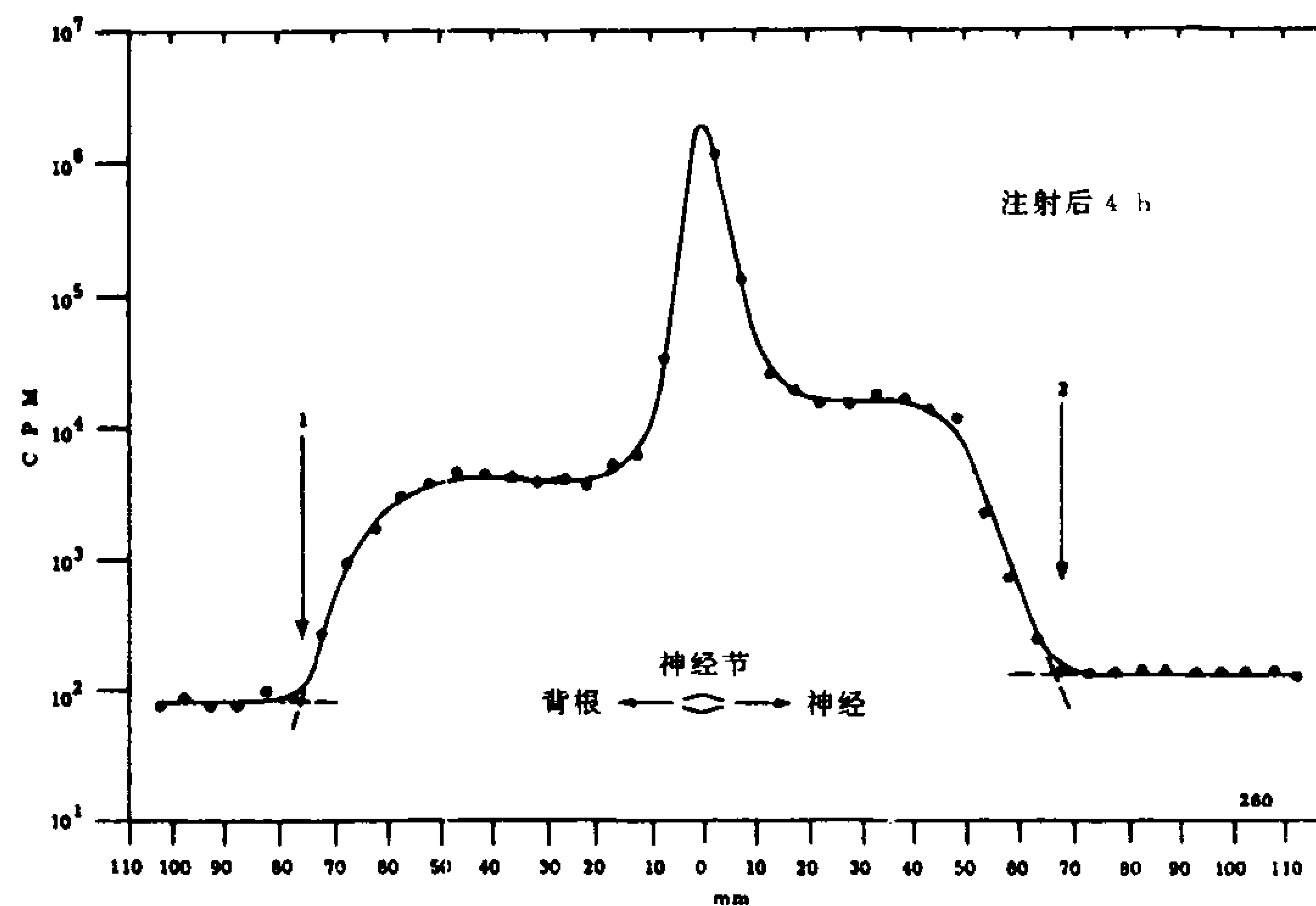


图 1 向猴腰 7 神经节注入[^{3}H]-亮氨酸后，在其背根分支和坐骨神经感觉分支中运输的不对称性。注射后 4h，在长的背根中的运输速率与在坐骨神经中的相同。向背根外流的放射活性最低点(箭头 1)的距离与向坐骨神经外流的最低点(箭头 2)的距离相等，但感觉神经中的峰值幅度比背根中的大 3～5 倍(注意纵坐标为对数标尺)。

对这种在运输量上的不对称，一种可能的解释是，两侧分支的纤维粗细不一。但是，直方图显示两侧纤维的组成是极相似的，而且各个纤维组的微管和神经细丝的密度也很相似。实际上，在背根中较细的无髓纤维只承担较小数量的标记蛋白质的下行运输，大部分标记蛋白质的下行运输是由较粗的有髓神经纤维完成的。

解释这种不对称下行运输机制的基础是转运细丝载体假说(transport filament carrier hypothesis)。这一假说认为，被运输的物质与载体结合，并沿微管向下方移动。由于沿某一类微管下移的载体和(或)与载体结合物质在感觉纤维分支中比在背根分支中多，因而出现外流量上的差异(图 2)。把司一神经元两侧纤维分支中各有特殊类别的微管作为神经纤维中物质运输通路(routing)的这一假说，不仅可以解释被运输到神经元两侧分支中标记成分量的不同，也可解释运输成分的不同。

背根节神经元中两类不同微管在其发育的早期已能见到。在鸟类和脊椎动物中，背根节神经元最初是双极的，从一个极发出通向中枢的分支，从另一个极发出通向外周的分支。然后，在发育的头几星期内，当神经元胞体占据背根节外层时，胞体内的轴质增加。在这过程中，靠近胞体的两根纤维分支有很短的一段集合起来，形成通向中枢和外周分支的始段，从而使神经元呈 T 形。在 T 结合部切片的电镜观察中，微管可从始段下行被追踪到每一分支，在

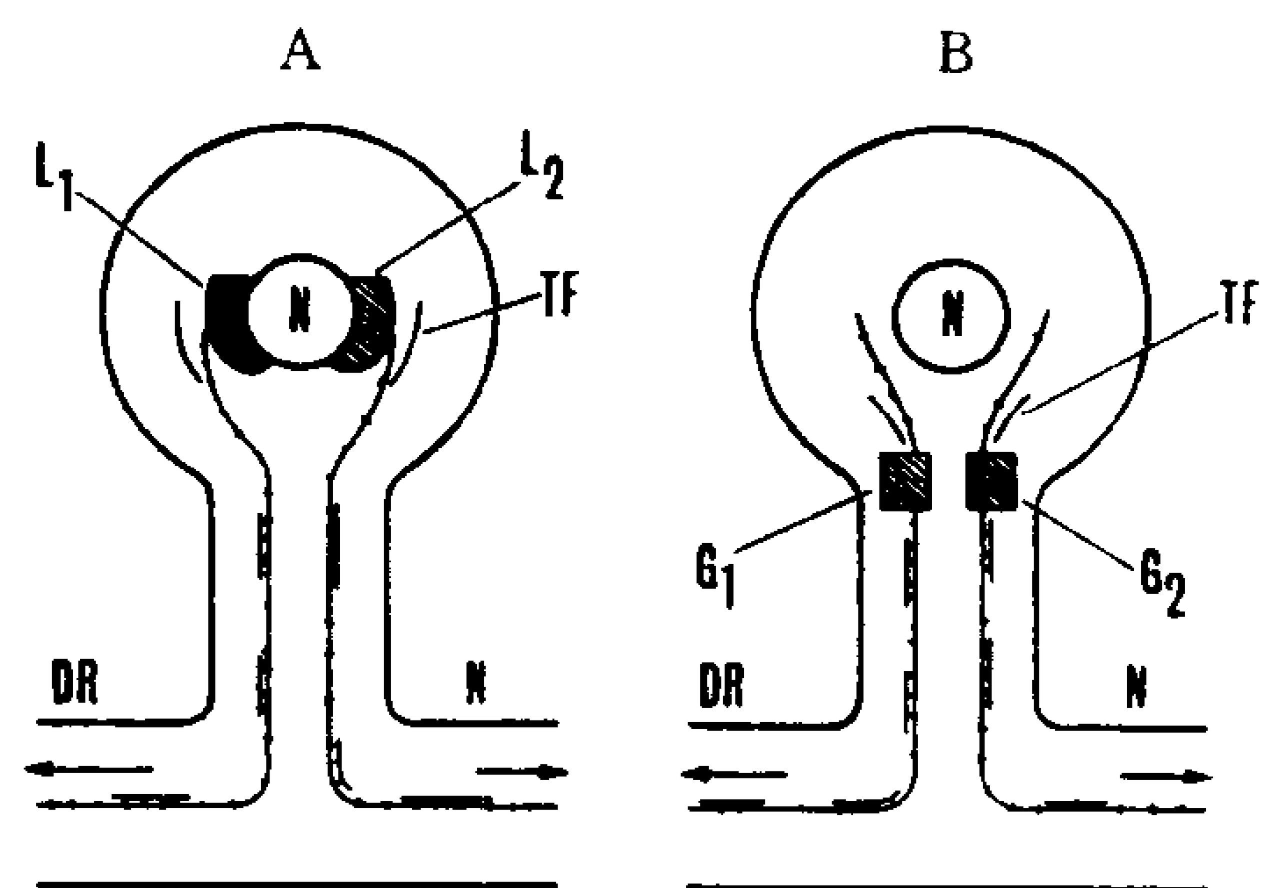


图 2 为解释在同一神经元中运输到一侧纤维分支中的物质比另一侧的多(参阅图 1)，提出了转运细丝载体的模式。它有两种可能的机制：A. 在细胞核(N)附近有两个不同的合成部位(L_1 和 L_2)，两类微管即起源于此，并经神经元的始段下行，向外分别进入背根(DR)和神经(N)纤维分支。推测或者有较多的转运细丝载体(TF)与各种被运输的物质结合，或者有较多的物质成分与载体结合，沿着进入感觉纤维分支的微管下移；B. 另一种可能性，当然不是唯一的，就是由闸门(G_1 和 G_2)分别对流经两类微管的物质进行选择。

微管之间没有相互混杂的证据。两类微管保持各自的独立性，对于把不同量和不同种类的物质从共同起始部运输到神经元两侧纤维分支中是至关重要的。这两类微管似乎起源于神经元胞体相近而不同的部位，推测这两个部位合成微管的能力多少有些

不同。

在其他神经元中也存在不同类型的微管及其不同的合成部位,只是缺乏发育过程的证据。不同类型的微管及其不同的合成部位,在物质运输通路方面提供不同的向外流动,这可能是某些重要的神经元活动过程的基础,要不然就难以解释了。在胚胎发生和神经再生过程中,轴突伸向其靶结构,那些向神经支配或神经再支配正确方向前进的生长锥,需要更多的细胞骨架和其他纤维组成成分,以促进轴突的延伸。那些向不适当方向分散的生长锥,由于得不到供给而被吸收。如果没有这种物质运输通路,又怎样能把源于胞体的物质运输到需要这些物质的轴突分支,而不是其他的分支去呢?

中枢神经系统丧失某一神经元群后,那些在正常情况下并不支配这里的神经元会发出纤维和这里的神经元形成突触联系,使功能得到恢复。由此可以推测,其中一定有物质运输通路来支持其生长。这种情况也见于脑移植,只是有多少功能的恢复是由形成特殊联系的神经元生长所引起,有多少是由远处非特异性调质的释放所引起,还有待阐明。同样,如果学习也涉及在新的神经元部位重建神经末梢的话,那么把物质成分由轴质运输到需要重建的末梢而不是运输到其他末梢,也需要在纤维中有物质运输通路。

参考文献

Ochs S. Erdman J, Jersild RA Jr, McAdoo V (1978): Routing of transported materials in the dorsal root and nerve fiber branches of the dorsal root ganglion. *J Neurobiol* 9:465 - 448

Ochs S (1984): Axoplasmic transport in relation to nerve fiber regeneration. In: *Axonal Transport in Neuronal Growth and Regeneration*. Vol 6. Elam JS, Cancalon P, eds., New York: Plenum Press

Sidney Ochs

矫勇益 译 端木肇夏 校

神经递质和激素的受体:激活细胞的模型

现在,在文献中已出现各种神经递质受体的详细的氨基酸序列,这类信息涌现得比我们能吸收的还快,为理解各种神经递质、药物、激素激活其靶组织的机制提供一个全新的框架。在这个词条里,将交替使用神经递质、药物、激素这些术语来表示与受体相互作用的配体。与神经递质相互作用的“受体”(在图 1 中描述为 R_{CH}、R_{NZ}、R_S、R_i)是位于细胞膜上的蛋白质,它具有双重功能:以其具有的高度敏感性和化学选择性识别配体,然后将识别的过程转换成一个导致细胞激活的信号。神经递质和其他类似激素受体所具有的双重功能,把这些膜蛋白与其他的具有高度特异性的细胞表面的识别分子区别开来。这些识别分子可能有助于其他细胞功能(如组织相容性复合蛋白,H;转运营养物质的蛋白质或摄取类似维生素 B_{12}的载体结合细胞调节物的蛋白质;参见图 1 中 R_A)。应该了解,事实上就某些能观察到剂量反应关系的可定性的反应(如肌肉收缩)而言,传统上,对所有药理性受体主要都是按其识别功能来作定义的。因此可以理解,对受体功能的早期模型集中在两个方面:(1)对于配体受体相互作用在结构上的要求;(2)观察到的剂量反应曲线。细胞上的靶本身基本上被看作是一个黑箱,包含有连接刺激与反应的未知的偶联常数。从这个观点(如神经递质作用的占领或速率学说)所发展的数学模型是有启发性的。然而,我们很快意识到,仅对反应曲线作的模型不能提供有关配体-受体相互作用的确切信息。已经提出了许多模型,其概要和文献参见本文结尾处建议读物。

这十几年来,受体作用的数学模型已被丰富的生化数据所代替,由此所产生的模型单用数学方法则无法望其项背。在分子水平上了解受体机制的进展,在很大程度上是由于发展了一些可靠的方法,来测定放射性标记的配体探针(激动剂或颉颃剂)与受体的特异性结合。有关受体的氨基酸序列的精确数据正在迅速地对这种信息加以补充。对配体结合、交联标记、受体分离的研究使人们获得了关于许多受体的大量信息,包括其相对分子质量、亚基组成、氨基酸序列、更新和内在化的动力学、受体域的磷酸化、受体在细胞和亚细胞水平上的定位。这些新信息现已组合成几个分子模型,可以合理地解释种类繁多的神经递质和激素的作用。这里所概述的是已有的关于受体功能的几种模型,以说明配体在细胞表面的结合怎样转化成一个整合的细胞和组织的反应。本文只涉及由配体触发的、参与跨膜信息转导的细胞表面受体,并不包括胞内受体(如甾体激素受体)和细胞表面成分(如电压敏感性钠通道)(如 M_{CH},图 1),后两者在另一种意义上可被认为是“受体”,但并非配体-调节性的。

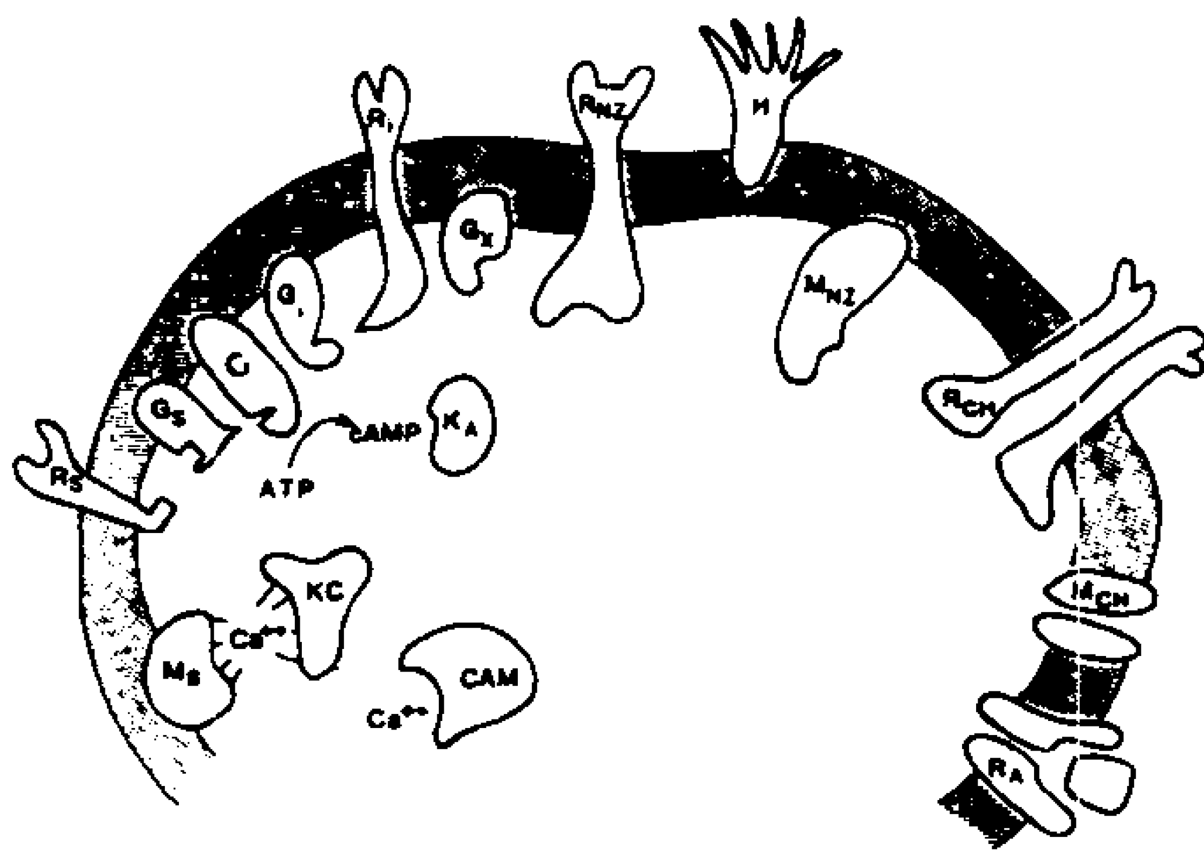


图1 参与细胞的信息转导的受体和非受体膜成分。R_S、Ri、R_{NZ}和 R_{CH} = 参与触发一个跨膜信号的受体;G_S、Gi 和 G_X = 与受体相互作用的 G-蛋白;R_A = 接纳体-介导的胞吞作用;KC 和 KA = 蛋白激酶;C = 腺苷环化酶;CAM = 酶调节性蛋白,钙调蛋白;M_{CH} = 离子通道;M_{NZ}和 M_S = 可能参与放大跨膜信号的膜酶或对接蛋白质;H = 导致细胞-细胞识别的组织相容性复合物。

跨膜信息转导的一般机制

基本机制 膜受体触发胞内的初始信号的基本机制可能数量很少。图1显示其中的三种过程:(1)配体调制的离子通道活动(R_{CH},图1);(2)配体调节的酶活动,以此配体与受体触发部位的胞外部分相结合,这种结合经由跨膜的受体区和处于受体胞内部分的催化区而实现(R_{NZ},图1);(3)配体调制的膜上隐蔽介质的释放。通过配体触发的受体与其他组成如所谓 G-蛋白或 N-蛋白的结合实现。与受体结合的配体通过受体内在化过程找到其到达胞内细胞器的路径(图2)。它提供了一种新机制,使受体触发的三个基本反应之一能移位至胞内靶。不管是利用上面提到的三种中的何种机制,受体功能的关键特性在于配体(或其替代品)作为受体活动的变构调节器的能力。

信号放大 一旦配体触发以上描述的三种机制中的任一种,初始信号一定被大大地放大以产生一个足够的跨膜信使。信号放大的关键单元可能在细胞反应的一个较小的部分里。两个截然不同且相当重要的放大机制是:(1)膜电位的变化,由配体导致的离子流变化引起(如通过 R_{CH}或可能通过受体介导的 M_{CH}的调节,见图1);(2)产生磷酸化-去磷酸化的级联反应,和调节糖原分解为葡萄糖的级联反应相似。

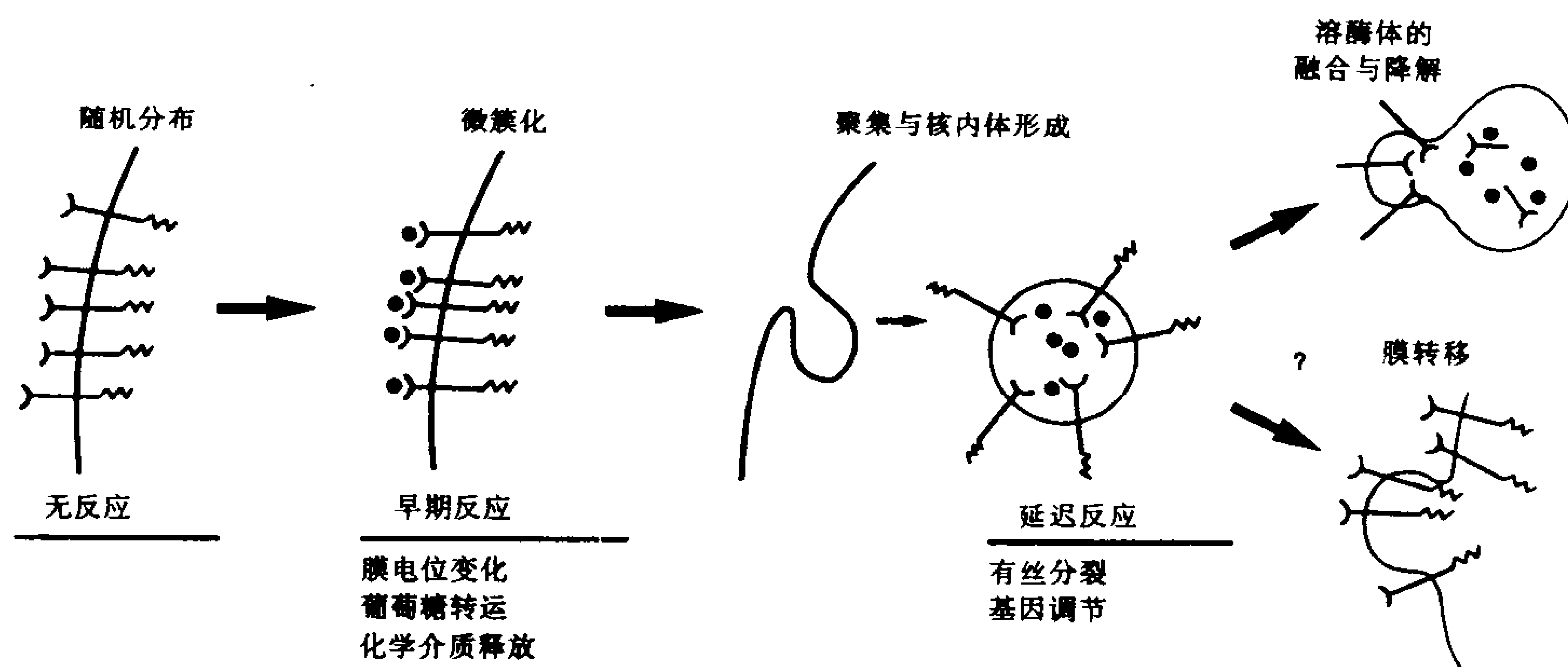


图2 跨膜信号转导的动力学。单个配体可能触发细胞早期反应和延迟反应,此图显示在配体结合之后发生的微簇化、聚集及受体内在化事件与上述反应的相关。

现已认识到,膜电位一个小小的变化将迅速对许多膜蛋白的定向产生显著的影响。因此,配体调节的离子通道产生的小信号可能立即通过激活其他的电压敏感离子通道(如钠离子通道或钙离子通道)而被放大。例如,电压变化导致的钙离子流增大,甚至可能进一步刺激各种胞内钙调节酶来协调地放大信号,这些钙调节酶参与对细胞调节至为关键的级联反应。总的来说,钙离子与蛋白质,如调钙蛋白(CAM,图1)和激酶 C(KC,图1)相结合在信号放大中能起着特别重要的作用(关于这一点将在后面讨论)。很容易想象触发磷酸化-去磷酸化的级联反应如何产生放大的受体信号。以一个激酶的磷酸化触发另一个激酶的磷酸化(如环腺苷酸依赖性激酶激活磷酸化酶激酶),这样的级联反应很容易放大已产生的信号,例如由几百个分子的环腺苷酸所产生的信号。很可能,蛋白激酶 C、受体激酶(如胰岛素激酶)和钙/调钙蛋白调节激酶,都可以触发类似的级联反应。激酶的抑制剂也由磷酸化-去磷酸化控制,

从而为系统提供一种反馈回路。

G-蛋白的作用 除了受体本身是激酶,或激酶活动由受体介导的电压调节的钙内流触发情况不说,G-蛋白和N-蛋白(之所以这么称呼是因为鸟嘌呤核苷酸在这些蛋白质的功能中起着关键作用)的中介作用在触发和放大受体介导的信号中是最重要的。调节第二信使环腺苷酸生成的那些受体,代表了对G-蛋白活动认识得最充分的例子。最近,已认识到腺苷酸环化酶系统不是直接由受体本身控制的,而是由一种间接过程控制的,正是通过这种过程受体释放一种隐蔽的调节环化酶的多肽(G-蛋白复合物中的α_s亚基)。G_s寡聚体($\alpha_s\beta\gamma_s$)的解离产生刺激环化酶的α_s多肽和$\beta\gamma_s$复合物。各种G-蛋白的β-亚基是共同的,但每个G-蛋白寡聚体的α-亚单位和γ-亚单位是不同的。与G_s寡聚体不同,介导腺苷酸环化酶的抑制的G_i寡聚体(如通过α_2肾上腺素能受体),释放一种α_i亚基,似乎并不直接调节环化酶活动。按Northup在1985所综述的,却是配体受体复合物R_i(图1)与G_i相互作用所释放的βγ-亚基,它与任何一个在膜内游离的α_s亚基结合以减弱环化酶活动的水平。关于α_i的功能和βγ系列对其他α-亚基活动的潜在调节作用(如可能调节磷脂酶活动的G-蛋白:$G_x \to \alpha_x + \beta\gamma_x$,图1)还有许多问题尚待研究。目前,已从腺苷酸环化酶、磷脂酶和离子通道活动的调节等方面来考虑G-蛋白的活动。原则上,其他的膜酶和膜成分也可能是受体调制性G-蛋白调节作用的靶(如M_{NZ},图1)。

信使

某种意义上说,对于去甲肾上腺素这样的神经递质的作用,受体本身可以认为是一种"第二信使";在配体结合导致细胞激活的传递链中,神经递质本身可以被认为是"第一信使"。不过,有时对于肾上腺素或糖原这样物质的作用,环腺苷酸已称为原型"第二信使"。然而现在,可以认为G_s寡聚体中所谓α_s亚基也作为一个"信使"参与肾上腺素的作用过程。进而,如下面提到的,单一的配体受体复合物可能不只是触发一个而是触发几个膜上反应。如此看来,选出任何可扩散的特定的相对分子质量低的化合物作为一个特定的神经导质的初级信使都是不合适的。更有成效的倒是考虑一种神经递质与其受体结合产生的可扩散的信使组成了一个特有的阵列。仅就跨膜信息转导而言,能挑选出的物质是:(1)钠离子(N-胆碱能受体);(2)钾离子(M-胆碱能和通过G_K-蛋白起作用的生长抑素受体);(3)氯离子(γ-氨基丁酸/苯二氮䓬和甘氨酸受体);(4)环腺苷酸(环化酶相关神经递质,如多巴胺和肾上腺素);(5)环鸟苷酸(几种神经递质受体,包括M-胆碱能受体);(6)钙离子(对M-胆碱能和α_1肾上腺素能受体以及血管紧张素和肠促胰酶素受体);(7)二酰基甘油(许多神经递质的受体)和伴随释放的信使;(8)肌醇三磷酸(许多神经递质的受体);(9)尚未鉴定的含有多糖的胰岛素作用的介质。需要指出,对许多神经递质和激素来说,上面鉴定的"信使"中,不是一个而是三个信使,即钙、二酰基甘油、肌醇三磷酸,可能参与涉及膜磷酸肌醇水解的复杂的分支信息传递途径。进而,磷脂酶使膜磷脂或二酰基甘油释放花生四烯酸,产生前列腺烷和(或)白三烯,这些物质转而又作为不同的受体系统的信使以级联反应的形式起作用。认识自受体到细胞的信息转换链的关键因素与识别信使的关键靶有关,即受环腺苷酸调节的蛋白激酶C、受钙和二酰基甘油调节的激酶C、胞内钙结合蛋白(它在肌醇三磷酸存在时释放钙)、钙调制调节酶或蛋白质(如调钙蛋白,可能对细胞的总体调节产生广泛影响)。通过膜上反应产生的这样的信使中,可能只有一小部分将参与大多数神经递质和激素的作用。

受体动力学和神经递质的作用

可动性受体示例 目前认识到,即使解剖上有确定位置的受体如神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体,从其在膜平面内的侧向流动性和膜的插入及更新方面看,也是高度动态的实体。随着对细胞表面蛋白质的普遍特性认识的发展,受体作为"动态"或"浮动"膜成分的概念也在发展。受体和其他细胞表面的成分,如低密度脂蛋白(LDL)的接纳体,经受复杂系列的蛋白质间相互作用,导致细胞性内在化和胞内重分布(如溶酶体的变化过程,或可能再循环至细胞表面)。就配体触发的跨膜信息转导而言,受体的流动性被看作是受体的一种极为重要的特性,它使受体在细胞激活的过程中能与各种膜成分结合。"浮动"的或流动的受体模型的关键原则是,受体与配体的结合改变了它在膜平面上移行并与其他膜成分结合的能力(参阅 Cuatrecasas & Hollenberg, 1976;Hollenberg, 1985)。因此,一个配体与其受体结合产生的实体[LR]:



$$[L]+[R]\leftrightarrow[LR]$$

能继续形成一个第三次被激活的复合体[LRE]:



$$[LR]+[E]\leftrightarrow[LRE]$$

在这里,E表示参与细胞激活过程的效应器分子。原则上,流动的受体模型并不限制与配体受体复合物可进行相互作用的不同效应器的数目。在这

种模型中,一个配体受体复合物与多种效应器结合,同时释放多种胞内介质。

受体微簇化、聚片、内在化和细胞激活 通过观察若干个配体可以看出,许多受体在与配体结合之后跟随着一串序列相同的流动反应(图 2)。在无特异配体存在时,受体弥散地分布在细胞的整个表面。然而,如图 2 所示,在生理温度下,与配体的结合导致快速的受体簇集(受体微簇含 2 到 10 个受体)及受体的流动性下降,并伴随配体受体复合物的渐进性聚集,形成在荧光显微镜下可见的不动的小片(含几十到几百个受体)。在培养的成纤维细胞中,受体簇集活动被认为先于在荧光显微镜下可见的小片的形成。随较大受体聚集体的形成之后,配体受体复合物或者脱落到培养基中或者进入细胞中(即内在化)。一个配体(如胰岛素)与其受体结合看来,受体的内在化似乎是一种不断进行的过程。在配体(如胰岛素)与其受体结合时速度加快。受体的结合是否在所有类型细胞都是形成受体微簇的前提仍不清楚,例如,有资料表明,在加入胰岛素之前,脂肪细胞上的胰岛素受体就已经以受体簇形式出现了,对形成受体(或接纳体)簇集、聚集、内在化的机制了解得还很少。许多细胞,如成纤维细胞,似乎在细胞表面谓之"刚毛凹"(bristle-coated pit)的一个特异部位形成内在化。而有些细胞,如脂肪细胞和肝细胞的受体可能位于非刚毛凹部位,并在那里内在化。受体在聚集之后,通过一种胞吞过程进入不同于溶酶体的胞内小区。胞内负载受体的囊泡与溶酶体相比,在电镜下相差不大,其酸性磷脂酸酶呈阴性,称为"核内体"或"受体小体"。后一术语强调了这些特化胞内囊泡在受体介导的胞吞过程中的作用。这些含受体的核内体能被溶酶体融合,随之受体和与其结合的配体也被溶酶体降解。受体小体也可回至细胞表面,即把受体重组入质膜。它们也能与其他细胞器(如核膜)融合,但尚待证实。从激素-受体复合体从细胞表面移行到胞质内的游动特性看,一个关键问题是:这个受体移行通路在跨膜信息转递中起什么作用?下面将解释这个问题。

一段时间以来已认识到,抗体能触发细胞表面的大分子聚集成小片或小套。很明显,在细胞表面的药理性受体的交联是一个关键事件,对于某些药物或其他肽类神经调制物激活细胞来说是必要的,但未必是充分的条件。这些药物如胰岛素、上皮生长因子-尿抑胃素(EGF-URO)、促黄体释放激素(LHRH)或促性腺释放激素(GnRH)。

如图 2 概括的那样,受体的交联的发生分两步进行。第一步形成受体簇,含有较少的受体;第二步是较大的受体聚集体的内在化。神经递质或激素(如胰岛素)的某些快反应时间进程,如钙的刺激或葡萄糖转运,与受体微簇的快速形成相当(几秒或几分)。相反,神经生长因子的延迟效应(如轴突生长)或胰岛素的延迟效应(有丝分裂或基因调节),其时间进程与受体的内在化更相当(几分钟或几十分钟)。从这些事件的发生时间来看细胞激活的过程可描述如图 2。早期反应(膜电位变化和代谢物转运)被认为与受体簇同时触发。根据图 1 描述的受体模型,受体的三种类型(离子通道、酶、G-蛋白调制物)都能在形成受体微簇时触发细胞的快速反应。延迟反应(有丝分裂和基因调节)被认为可能涉及已内在化的受体,它们重新定位于胞内一个特异的小区。因此,某些配体短时的不同作用直接与地域上不同的动态事件(微簇化和随后的内在化)有关,这些事件发生在配体结合后相当不同的时域里。就这一意义而言,为了维持对一种物质(如胰岛素或神经生长因子)的延迟反应,可能需要受体的内在化的持续进行。所以,跨膜信息转导会有两个阶段以及两个与此相关的时域。

反馈调节 不管触发细胞反应的通路是微簇化或内在化。完整的激活过程显然受反馈调节,相同受体触发引起一个细胞反应(如磷酸化级联反应的激活),而这个反应又能反馈到受体本身来关闭受体驱动过程。例如,β-肾上腺素能受体的磷酸化本身被认为在细胞对肾上腺素药物的失敏中起作用;激酶 C 介导的磷酸化被认为在受体内在化和再循环中起作用。原则上,这里描述的模型的每一方面都可能是反馈调节的一个靶。人们能够兴奋地期望在不太远的将来阐明若干特异的生化反应,这些反应不仅导致细胞激活,也导致激活过程的反馈调节。

参考文献

Altman J (1988): Ins and outs of cell signaling. *Nature* 331:119-120

Berridge MJ(1987): Inositol trisphosphate and diacylglycerol: Two interacting second messengers. *Ann Rev Biochem* 56:159-193

Cuatrecasas P. Hollenberg MD (1976): Membrane receptors and hormone action. *Adv Prot Chem* 30:251-451

Fuxe K, Agnati LF (1987): *Receptor-Receptor Interactions: A New Intramembrane Integrative Mechanism*. London: MacMillan Press

Gilman AG (1987): G proteins: Transducers of recep-

tor-generated signals. *Ann Rev Biochem* 56:615-649

Hollenberg MD (1985): Receptor models and the action of neurotransmitters and hormones: some new perspectives. In: *Neurotransmitter Receptor Binding*, Yamamura HI et al., eds. New York: Raven Press

Kenakin TP (1987): *Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*. New York: Raven Press

Northup JK (1985): Overview of the guanine nucleotide regulatory protein systems, N_s and N_i which regulate adenylate cyclase activity in plasma membranes. In: *Molecular Mechanisms of Transmembrane Signaling*, Cohen P, Houslay M, eds. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division)

Poste G, Crooke ST (1985): *Mechanisms of Receptor Regulation*. New York and London: Plenum Press

Venter JC, Harrison LC, series eds. (1984-1988): *Receptor Biochemistry and Methodology*, Vols 1-11. New York: Alan R. Liss

Morley D. Hollenberg
李 英 译 杨雄里 校

脑高级功能的神经生理学

人们确信,脑的高级功能是人类所特有的。人脑使其主人(脑以忠实的仆人正常地行使功能)能学会阅读、做算术、完成学业和获得专业学位。很久以前,综合性学校和大学的建立就显示了人脑丰富的创造力及对其紧迫的需要。脑的这种特殊活动总是导致并将继续导致人类对未知世界认识的重大突破,其后果对人类或是有利的,或是有害的。

人类高级脑功能的进化已把人从动物中区分出来。但是我们在动物上获得的资料,如由 IP. Pavlov 进行的高级神经活动的研究以及教某些种猴(黑猩猩)一些类型的"语言"交流等都毫无疑问地显示,高级功能并不只限于人脑。但在各类动物之间脑高级功能的相互关系,特别是其共同点,目前还不清楚。正如人们对人和计算机智力之间关系的了解不能令人满意一样,只有当我们对人脑神经化学和神经生理学研究与在动物脑得到的资料进行比较后,才能对这一问题作出综合评价。

在过去,高级功能的大脑定位概念是建立在将解剖学和临床心理学观察相关基础上的,这要追溯到 19 世纪,当时就确定了某些脑区(主要是左侧大脑半球)与语言之间的关系。这种"局部定位"的方法相当有效,由此产生了脑的结构和功能图,以及后来的"脑中枢"图谱。这个图谱为神经病学诊断提供了基础,直到计算机断层扫描术应用之前,它一直相当起作用。另一相反的观点是"总体论",认为脑是利用大量脑物质以一个整体来维持其功能的。

然而,所有临床心理学和解剖学资料,特别是一些使用诊断性刺激获得的资料总是提示,脑高级功能的产生并不是由脑中枢保持的,而是通过脑内相互作用的部分构成的系统来实现的。在开颅、脑立体定位神经外科手术(设计可以影响深部结构)中的点型电刺激所获得的结果以及为诊断和治疗在病人脑内埋植电极所获得的资料都揭示:脑的许多高级功能并不只依赖一个脑区,而是多个脑区。

基本的感觉、运动及其他活动的结构及功能神经网络是由遗传所确定的,与此相并行,在个体发育过程中,多数与人语言形成有关的结构和功能复合体在脑内几乎总是位于同一部位。然而,在发育过程中,最复杂脑功能的形成或修饰由许多因素参与。这些功能组织包括皮层和皮层下广泛区域(遗传上预先确定单功能区并不排除,如初级感觉区)。

只有在方法学上有了突破性进展之后,我们才可能对脑的高级功能及其对多个脑区或系统或系统的依赖性进行直接研究,这些突破使人们能在受试者演示产生特定情绪过程和精神过程的心理测试时,同时研究所发生的各项生理过程。这一全新水平的研究是由医生、生理学家、物理学家、数学家和工程师共同参与的结果。他们间的工作是互补的,每人自己的工作也是非常重要的(如医生的责任是在医学和道德允许的情况下给病人埋植电极,监视病人的健康及病情;物理学家、数学家和工程师的任务是负责精确的信号提取和分析)。

在我们实验室,对自发和诱发情感反应期间脑的生理活动研究已经取得了一些基本结果。其中包括各种超低频生理过程(ISPP)的应用。ISPP 非常适合研究脑和机体的情绪状态和其他状态。主要研究结果如下。

1. 在情绪稳定的受试者脑内,与情绪相伴随的 ISPP 的重组仅仅发生在对维持情绪至关紧要的几个结构中。这些结构主要位于颞叶内侧基底部。我们认为,在脑的内侧基底区(即下丘脑)也会发生相

似的 ISPP 重组,而下丘脑也是维持情绪必需的。不过此项研究在人类尚未开展。在情绪变化时,也会出现对机体有害或有利的神经化学变化,它的出现与 ISPP 也有关系,最终可能会影响到脑高级功能。

2. 当脑出现情绪性失衡或出现突然的严重导致情绪变化的因素时,如 ISPP 数据所显示的那样,生理过程在许多(并不是几个)脑区重新排列。非常剧烈和广泛的脑功能状态变化对脑高级功能的实现会产生影响。尽管如此,影响可能不出现。

3. 由于受试者初始状态或导致情绪变化因素的强度,ISPP 动力学特征表现出类似于一阵"风暴",这是更严重的情况。强烈的消极情绪相应于与情绪有关脑区 ISPP 水平迅速升高。

对于脑内发生这种"风暴"的受试者来说,最后产生的结果完全依赖于脑内生理事件是局部的还是扩布的以及脑中发生什么样别的 ISPP 变化。若 ISPP 的剧烈变化在大多数与情绪有关的主要脑区都相似,那么情绪反应及随后出现的后果是必然的。然而,由于脑内有内在的保护系统。如果 ISPP 水平的增高("积极化")伴有邻近脑区 ISPP 水平的降低("消极化")时(见图 1),这样"正-负"平衡将保持,情绪反应也不会发生。

一个众所周知的事实是,人和动物在激烈情绪反应时常伴有形形色色的运动反应,从运动不能到超常活动。与对机体产生不利影响的运动不能相反,超常活动在机体起着保护作用,它可削弱情绪反应的强度。例如,我们观察到,有运动和语义两种成分参与的语言活动,能降低对情绪刺激反应时的 ISPP 动力学的"风暴"式变化。如果语言被打断,就会失去保护作用,"风暴"样 ISPP 动力学变化再现,严重时会产生瞬时逆行性遗忘。

总之,从生理学角度讲,情绪上平衡的脑的正常情绪是经济的。与此相关联的生理学过程并不包含很多脑区,而是通过神经化学物质重新分布改变其他脑区的状态。因此,它们是个体发育和最佳脑功能不可缺少的一部分。另一方面,异常或严重情绪所诱发的(局部或一般)重新排列,会导致脑高级功能处于非最佳条件,其严重性取决于攻击性和保护性机制间的平衡。

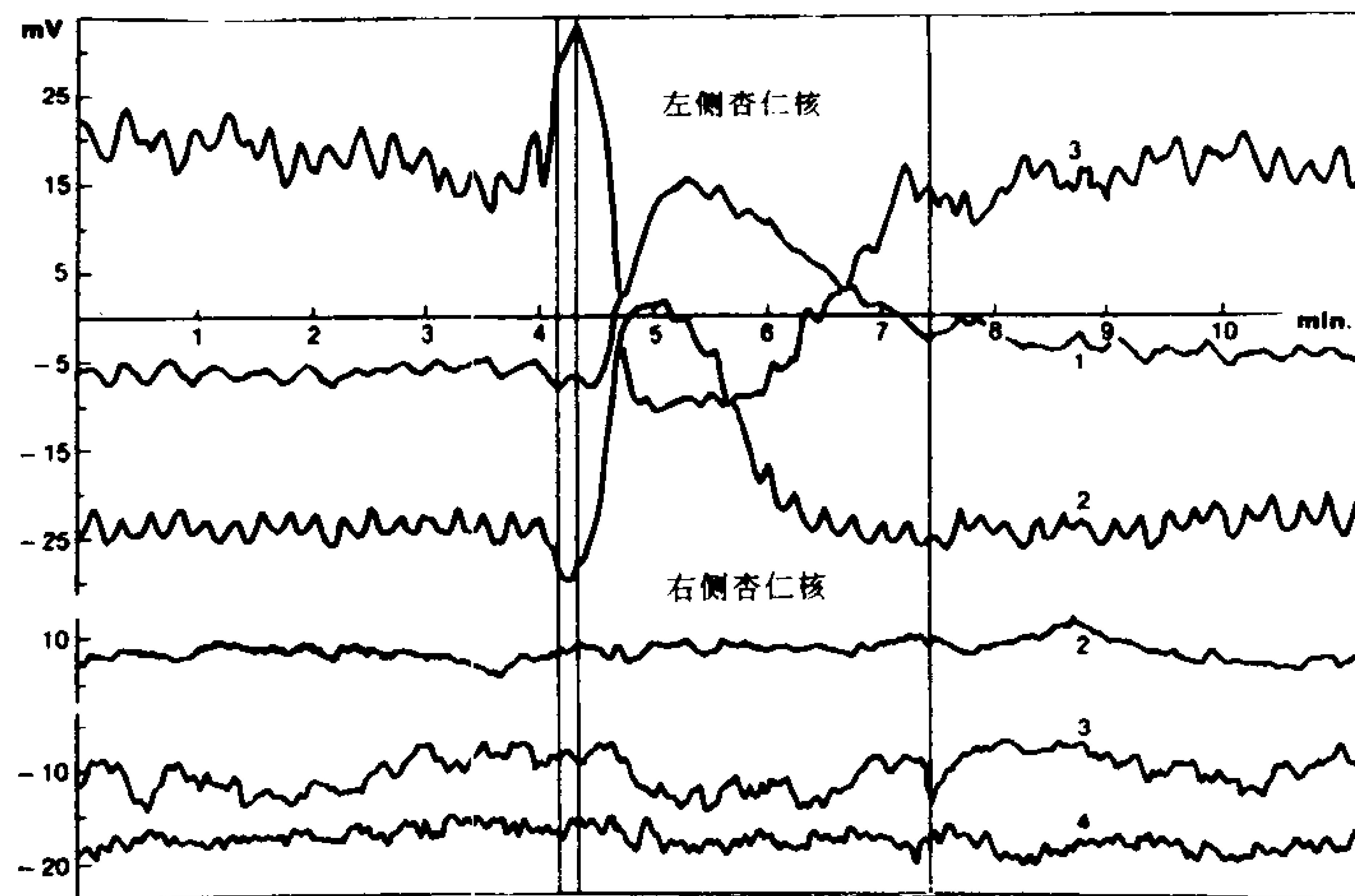


图 1 在自发恐惧阵发的进展过程中,左侧和右侧杏仁核 ISPP 水平的动力学。异常情绪的临床(行为)表现期由垂直线分开。靠近曲线的数字注明在杏仁核内分析的区域和一束电极中相应电极的序列号。横坐标,时间(ms);纵坐标,ISSP 水平(mV)。

在继续讨论脑高级功能之前,我们需要提到情绪和思维之间的神经生理学"桥梁"。人类作为一个社会和情感动物,不仅受活生生情绪的影响,而且还受各种事件的影响。这些事件(主要在思维时产生)可诱发情绪。为了确定思维和由思维所产生的情绪间的关系,我们已使用了特殊设计的心理测试来刺激产生积极情绪反应,同时在 Brodman4 区(见图 2)和皮质下结构记录神经元放电的特殊性变化。神经元放电的这些瞬时变化(约 1s)并不能反映情绪本身,而是触发 ISPP 重组,而 ISPP 正是与情绪相关的

实际上,当在心理测试过程中进行神经元脉冲活动和其他活动记录成为现实时,对精神活动的神经生理组构的研究就开始了。如上所述,进行这样的实验有许多要求,包括通过计算机立体定位精确地放置多重接触电极束,保持稳定的与脑的接触,为统计学处理设计心理学测试以提供足够数量类似的

试验,探索新的分析方法来分析神经脉冲活动和更复杂的脑功能。

应用这些方法能够显示出在心理测试期间脉冲活动的可重复的变化,重要的是,这些变化在许多皮层和皮层下区域都出现。从这些研究清楚地看到,皮层下结构不仅参与“能量供给”,也参与“信息处理”机制。

第二个重要发现是,在脑“系统”(?)中存在有固定和易变的联系。在某天某一特定试验中,一个给定的皮层或皮层下区域可能在每次测试时显示可重复性活动(特别是对于思维过程的维持)。但在几小时或几天后对同一试验显示出不同的反应,取而代之的是,在别的脑区可能出现可重复性反应。在另一些脑区,它们的联系是固定的,其反应总是可重复的,不管是在哪天,哪些时候进行研究。对于易变联系的脑区,ISPP是这些影响在神经生理上的体现。我们知道,ISPP在10s范围内的所谓稳定电位和波形必被认为是可以认识或解码这些过程的。

为什么在上段“系统”后面括号内有一个“?”?有人可能会得出结论,通过多个脑区而不是一个‘中枢’或‘整个脑’维持脑高级功能,已经证明“系统”自身的存在。然而,我们所定义的“系统”不仅需要其组成单元,也包括它们之间的动力学相互作用。通过传统(相关分析)和较现代(锋电位重合)的研究方法,已显示积极参与思维的脑区彼此间是高度相关的。这表现为在 μs 间隔内严格同步地或严格非同步地放电,以及相邻和远距离脑区许多中间型神经元活动间的相互关系。

以上研究不仅表明了脑高级功能通过系统来维持,而且也显示了在系统的连接间相互作用显著的动态性。系统的连接间相互作用的重新组合类型和动态性可能与某一给定的心理学测试中特异活动相关。例如,当一受试者被迫作单调而令人厌倦的工作(即各种所谓矫正试验),脑区之间联系只持续几秒。面对外部单调的背景,脑似乎能抵制内部的单调性。

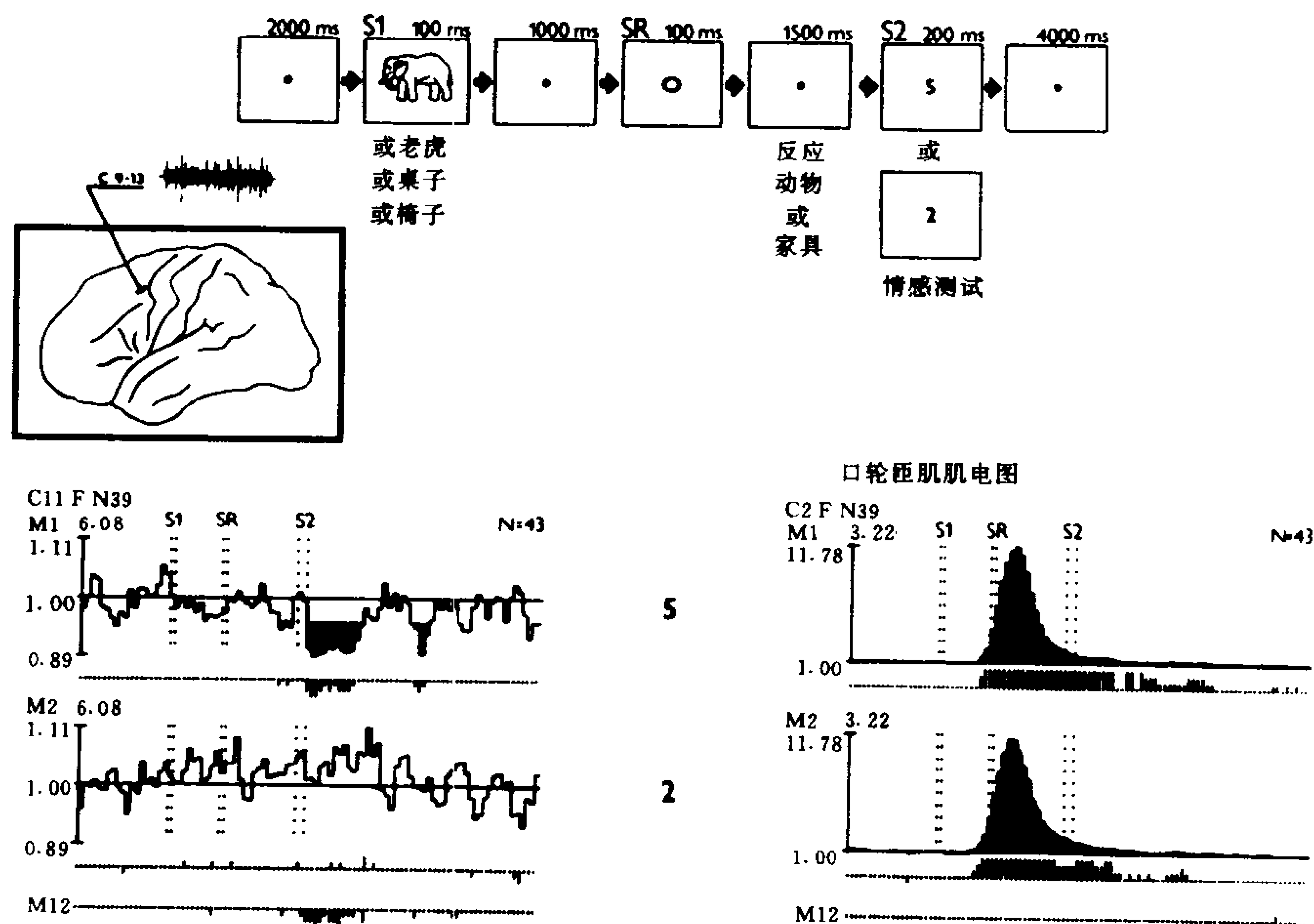


图 2　在积极的和消极的情绪试验进行过程中,右半球皮层4区神经元脉冲活动放电频率的动力学。最上面是试验的示意图。一固定点一直投射在荧光屏上,然后被一张所示的幻灯片取代。显示时间示于幻灯片上方(ms)。预刺激间期做为随后反应的统计学估价的标准。S1—图形显示;SR,词反应触发器;S2,反应品质的记号;5代表“好”,2代表“差”。记号的给出次序不规则,病人不知道。在左下方系刺激前后神经元放电频率的直方图,选择性地对“好”(上迹)和“差”(下部曲线)标志的测试作平均,每一间隔为10ms。显著性定为 $P<0.05$。与背景水平相比的放电频率偏离显示为黑色。在扫迹下方附加时间轴上,垂直细线表示观察到放电频率偏离的间隔处,$P<0.05$(短线),$P<0.01$(中等线),$P<0.001$(长线)。标有M12的轴显示的是时间间隔,两类试验其放电频率有显著不同。右下方系口轮匝肌的平均肌电图。

在心理、情感、运动和其他测试过程中，对皮层和皮层下结构神经元群脉冲活动的研究表明，许多神经元群放电频率具有范围确定的变化，证明了这些脑区都具有多种功能。由某一特定脑区所完成的功能，不仅依赖于这些脑区的排列，而且还依赖于其功能状态，在神经生理上表示为 ISPP 水平。除了对核态-依赖性的多功能性以外，我们还在丘脑、纹状体-苍白球和大脑皮层观察到更多的细微的多功能性（表示为对各种心理学测试反应时的脉冲动力学变化）。

我们也观察到所有心理试验时都主要对一种活动有反应的脑区。例如，在左半球 1～4 区和右半球 4 区，我们记录到神经元群，它们是正确句法句子的检测器（见图 3）。例中所示，左半球对正确语法的短语的反应为时相性放电增加，对错误句子相则减少；而右半球总是显示脉冲活动的降低，虽然潜伏期有所不同。

在另一例，我们观察到在左半球 7 区的一个神经元群选择性对计数产生反应，但同时在 6 区并无反应，在尾核内侧层（一个皮层下区）可记录到明显的但非选择性的（对照和实验组）脉冲增加。

还有些不同的神经元，当心理试验完成得正确时，其活动无变化，但在出错时，则有显著变化（频繁的抑制）。这些细胞群，我们定名为错误检测器，已见于尾核的某些区、苍白球和其他几个脑区。从这些资料可得出结论：脑存在一个"错误-检测"系统（并不只是一群有误差检测特性的孤立的脑区）。

从我们已经收集的资料中能得到什么结论呢？为进一步确证我们已经从不同类型的测试中研究的各类细胞群的行为，还有许多工作要做。到目前为止，只是在较少量病人中进行了全系列专门用来特殊研究各种精神活动的心理试验，因此也还有许多工作要做。然而，有一点清楚的是，应用数量有限的心理试验及对他们陈述时的脉冲活动的研究使我们能得出结论：一个给定的脑区参与某一特定精神活动。不仅如此，单是根据脉冲活动的动力学特性即能说"这一例受试者是在计数"，或针对另一例说"受试者正在分析语法结构，理解句子的意思"等等。

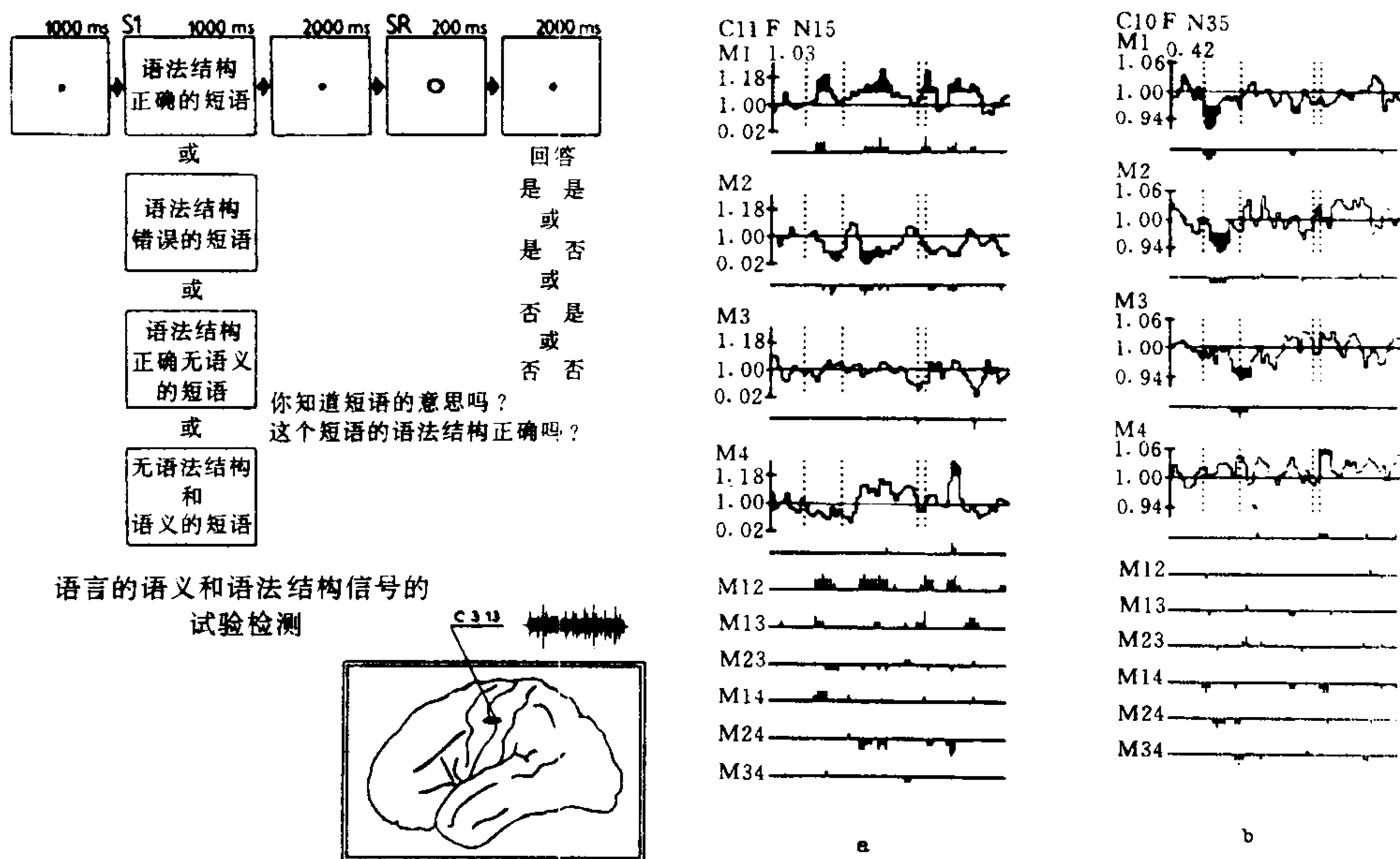


图 3 在检测语言的语义和语法结构信号的试验进行过程中，神经脉冲活动放电频率的动力学。左上角为试验示意图。四个 S1 幻灯片代表不同组试验（M1、M2、M3、M4）。右边为刺激前后神经元放电频率直方图，分别对每组试验作平均：a－左半球（皮层区 1～4）。b－右半球（皮层区 4）。注意，对有语义和语法结构正确的短语的呈示产生显著意义的兴奋性反应，而对有语义但语法结构错误的短语的呈示产生抑制性的反应。无语义的短语的呈示与背景水平（左半球）相比无显著的放电频率偏离。在右半球这个区域，可以注意到前三个类型试验是抑制性反应，并伴有从 M1 至 M3 反应潜伏期的增加。其他解释见图 2。

更特殊些，如果向熟悉研究原理的人显示一个神经元脉冲活动的直方图，这个直方图他或她之前未见到过，之后也未被告知，他能说什么呢？我们举一个假想的例子，刺激后直方图表明，它是由包含有

某一特异脑区反应的若干划一的作业产生的。短潜伏期时相性反应(60～100ms)表明一给定脑区对刺激的物理特性的反应；长潜伏期(200～300ms)反应表明该脑区对信号意义的反应；更长潜伏期(大于400ms)反应提示是准备进行运动或语言—运动反应。一般来说，如果反应与"回答"出现相重合，则反映受试者的运动反应。紧随"回答"后的反应与试验本身可能不相关联，而是表明了试验具有情绪性特征。

深层次思维的神经生理学基础的重点和前景究竟是什么？要指定重点是很难的，因为目前我们面临的研究任务都很重要，一旦得到解决，彼此将是互补的。现在一个必须解决的问题是，确定每个脑区主要的高级功能，从而使我们能更精细地绘制脑的定位图。确定大脑各区对相关的精神活动的维持也很重要，一旦完成，对上述脑定位图将是补充。必须不断地改进分别对每个脑区或一起对多个脑区的脉冲活动的分析，这样能使我们来研究辨认行为过程中成人脑辨认影象、决策等能力。最后，还有一种"超任务"即单纯应用神经元群体放电数据来确证(甚至是试探性的)在进行的精神活动的类型，为达到此目的，不仅要对现代技术进行改进，而且要增加对脑活动机制的认识。

参考文献

General

Bechtereva NP(1988): *The Healthy and Diseased Human Brain*, Second edition (in Russian), Moscow: Nauka

Electrical stimulation

Valenstein ES (1973): *Brain Control*. New York: Wiley

Neurophysiological correlates of emotions

Bechtereva NP, Kambarova DK (1985): Neurophysiology of emotions and some general brain mechanisms. In: *Individual Differences in Movement*. Kirkcaldy B, ed. Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht: MTP Press Limited pp 169 - 192.

Neuronal correlates of thinking

Bechtereva NP, Gogolitsin YL, Kropotov YD, Medvedev SV (1985): *Neurophysiological Mechanisms of Thinking* (in Russian). Moscow: Nauka

Bechtereva NP, Kropotov YD (1984): Neurophysiological correlates of visual stimulus recognition in man. *Int J Psychophysiol* 1:317 - 324

Bechtereva NP, Gogolitsin YL, Pakhomov SV (1986): Single-trial decomposition: a new approach to the analysis of neuronal reactions during psychological tasks. *Int J Psychophysiol* 3:275 - 286

N. Bechtereva

张道启　译　杨雄里　校

脑损害的磁共振谱测量

脑缺血或损伤后发生的不可逆性组织损害，部分地是由最初的损害所引起的继发性生化改变所致。这些继发性生化改变是迟发的，是在原发损害后数小时到数天后发展而成的。在实验动物中研究迟发性损害的主要困难之一是所采用的生化技术是侵入性的，通常会对动物带来损害，而且只局限于单一时间点。此外，这样的技术不允许在始终存活、可进行神经功能后果评价的同一动物身上同时进行生理、生化变化的测量。新近，磁共振谱(MRS)应用于脑代谢的研究，该技术是无创性的、允许在同一动物多次重复监测各种生化变化，而且动物可以恢复并对长时程神经功能后果及组织学进行评价。这样每个动物可作自身对照，并可得出早期生化变化和慢性行为恢复或组织损害的相关性。

磁共振谱

MRS早在50年代首次应用于生物系统，但直至1980年表面线圈技术的发展，才成功地应用于活体器官生化研究。至此，可以不夸张地说已有数以百计的医学和科学研究工作运用MRS进行了器官代谢的研究。很多核素可用于MRS测量，多数研究采用磷或质子MRS。

磷MRS　磷MRS可监测涉及磷代谢的生化变化，因为许多细胞内关键的能量过程基本是磷酸盐转移反应。磷MRS作为MRS技术在器官代谢研究中有着广泛的应用，从大鼠脑获得的典型磷MRS如图1所示。几种代谢物可以被确认：从左到右包括磷酸单酯(PME)、无机磷酸盐(Pi)、磷酸二酯(PDE)、磷酸肌酸(PCr)和三磷酸腺苷(ATP)的三个磷酸。每个峰的面积与该代谢物浓度成正比，而代谢物的化学位移(即位置)则提供了离子环境的信息。例如，Pi峰通常用于测定细胞内pH值，Pi峰的化学位移依赖于HPO_4^{2-}的离解状态。同样，细胞内游离Mg^{2+}浓度可根据βATP的化学位移测定，而后者依赖于Mg^{2+}-结合ATP和Mg^{2+}-游离ATP的相对浓

度。因此，峰位置的改变提供了细胞内离子环境的各种变化，而峰强度反映了代谢物相对的浓度。

质子 MRS 由于方法本身的困难，质子 MRS 在器官代谢中的应用稍晚于磷 MRS。细胞内代谢物相对浓度在 mmol/L 范围，而水浓度接近 80mol/L，因此测定到的小浓度代谢物被显著的水峰所抑制；而且代谢物之间化学位移差别远小于磷 MRS 所见。如正常磷波谱延伸接近每百万超过 40 部分，而所有可观测到的质子代谢物在每百万 10 个范围之内，所以质子波谱中代谢物之间存在严重的重叠，致使个别共振的确认存有某些困难。然而，质子 MRS 技术被运用于一定代谢物的监测，如乳酸、脂类及氨基酸类物质。随着高强度超导磁体的发展和有效应用以及运用于活体代谢，这将改善质子 MRS 的分辨率及各个代谢物的识别。

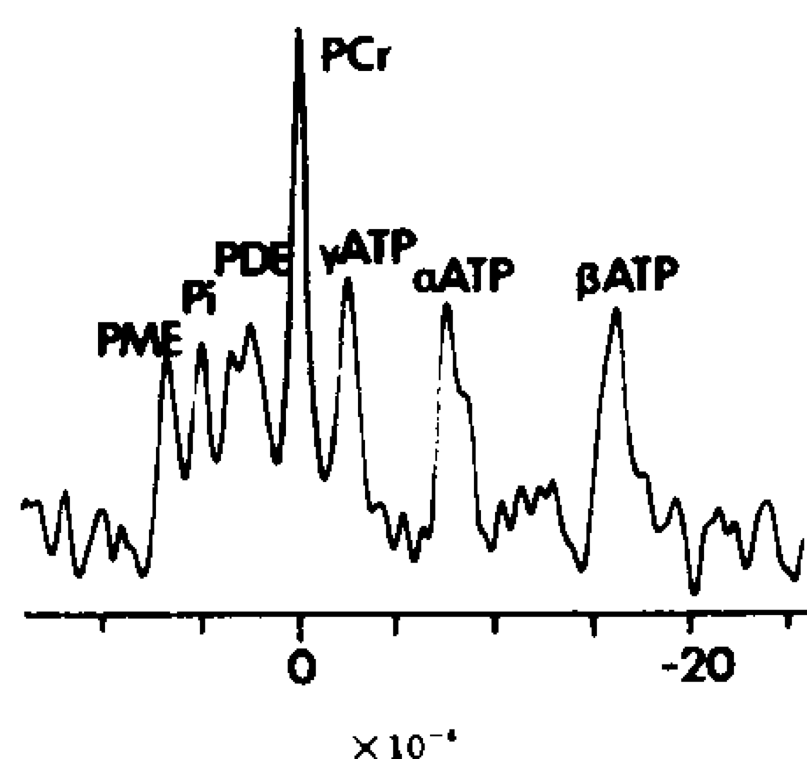


图 1 自大鼠脑测得的典型^{31}P磁共振波谱。自左到右可识别的峰为：PME，磷酸单酯；Pi，无机磷酸盐；PDE，磷酸二酯；PCr，磷酸肌酸；ATP，三磷酸腺苷（γ、α 和 β 峰）。

MRS 应用于脑损伤

无损伤的脑 在不同种系的众多的 MRS 研究中，脑组织各种测量的"正常"值已经得到。细胞内 pH 值为 7.1，细胞内游离 Mg^{2+} 浓度大约为 0.9mmol/L。虽然目前通过 MRS 波谱不能准确测定代谢物的绝对值，但可计算出一定"正常"值比例。这些比例有某些种系的依赖性，PCr/Pi 在人类为 2.0，而在大鼠为 4.0；PCr/ATP 在人 1.0，大鼠 2.0。值得注意的是，这些是成年值，而在新生大脑中则结果不同。PCr 和 ATP 测定值与其他技术测定的相同，通过肌酸激酶平衡反应推算二磷酸腺苷（ADP）浓度为 24μmol/g 组织湿重。由于该值明显低于运用损伤性技术所测的，故应考虑其代表的是游离胞质池，而不是总 ADP 池。

缺血 中枢神经系统（CNS）损伤后，脑代谢的许多早期 MRS 研究，是评价由脑缺血引起的变化。缺血导致高能磷酸盐如 PCr 和 ATP 丧失以及 Pi 增加。伴发于高能磷酸盐的丧失，细胞内 pH 值从 7.1 显著下降至 6.4。在正常血糖状态，质子 MRS 研究表明 pH 下降与乳酸堆积呈线性相关，虽在低血糖动物中的研究提示除乳酸堆积外尚有其他因素致使脑酸中毒。最近在沙土鼠缺血研究中，联合 MRS 与脑电图（EEG）及脑血流量同时测定，发现在全脑血流量低于 20ml/(100g 组织·min) 之前，无论磷 MRS 波谱或 EEG 均无变化。慢性缺血研究提示虽然损伤组织中总磷酸盐含量下降，但 pH 值和各代谢物相对浓度回复至正常值；这反映了组织的异质性，坏死组织无助于 MRS 波谱。新近，缺血的 MRS 研究集中在再灌流现象和继发性损害的药物干预。MRS 能够对细胞内 pH 值和代谢进行反复测量，使它可作为评价各种药物治疗作用的有价值的工具。虽然研究的报道相对较少，但看来细胞内 pH 值和生物能量状态的恢复是与缺血后改善组织存活相关连的。

损伤 实验性损伤后 MRS 变化表明与脑缺血的变化根本不同，如损伤不引起 ATP 丧失，除非损害程度极重。在严重损伤时可出现与 ATP 储备耗竭有关的继发性缺血，从而导致随后的组织损害。然而在轻度到中度损伤性脑损害中，磷 MRS 波谱有显著变化。在损伤后即刻时期有明显的短暂的酸中毒，尽管它是轻度的（pH 值最低到 6.8）、一过性的且在损伤后一个半小时可恢复。与缺血研究相同，细胞内酸中毒的发展与乳酸堆积呈线性相关。细胞生物能量状态也在损伤后下降，PCr/Pi 比值与损害的严重程度呈线性相关。这些结果提示损伤后线粒体能量生成异常，其程度与损害的严重度成比例，因为在轻度和中度损害后 ATP 仍相对恒定，测量细胞内游离 Mg^{2+} 是可能的，这些研究表明损伤性脑损害可导致细胞内游离 Mg^{2+} 浓度明显下降，而且其下降程度与不可逆损害的发展有关。虽然长久以来已认识到镁离子的重要性，现在至少在损伤性脑损害的 MRS 研究中，提供了游离 Mg^{2+} 于在体代谢调节中起着关键作用的依据。

今后的方向

十分清楚，MRS 技术非侵入性监测同一动物所有时间细胞内代谢的独特能力，使我们可以研究 CNS 损害的基本机制和药物治疗的功效。而且，随着定位技术的改进，有可能对损害后特异性脑区的选择性易损性进行测量。随着其他特别技术如氨基酸编辑及细胞内游离 Ca^{2+} 测定的发展，它将有助于进一步了解脑缺血和损伤后不可逆的组织损害的病理生理学变化。

参考文献

Gadian DG (1982): *Nuclear Magnetic Resonance and Its Applications to Living Systems*. New York: Oxford University Press

Prichard JW, Shulman RG(1986): NMR spectroscopy of brain metabolism in vivo. *Ann Rev Neurosci* 9:61 - 85

Robert Vink, Tracy K. McIntosh, Alan I. Faden

董　强　译　陈国治　端木肇夏　校

脑神经

传统上脑神经分为 12 对。自 1778 年 S. Th. Soemmering 首先对此描述以来，我们关于 12 对脑神经分类法在许多方面有较大的改变。我们并不把第 1 对神经即嗅神经看作脑神经，因为它实际上是位于大脑两个部分(即嗅球和嗅叶)之间的一条中央束。第 1 对脑神经与终末神经相关，因此，终末神经常被认为是第 13 对脑神经。该神经的神经节细胞中含有黄体生成素释放激素，它的纤维末梢在远端见于嗅上皮和视网膜，在中枢见于隔区和下丘脑。第 2 对脑神经即视神经也是一条中央束，其末梢位于外周。因此，我们计数脑神经应从第 3 对开始，即起于或止于脑干的那些神经。

脑神经分布于动物的头部，其中的特殊感觉器官和摄食、呼吸以及发音的装置都已经进化。在比较简单的机体中，支配骨骼肌(横纹肌)的脊髓腹侧部被称为躯体传出柱，背侧部因接受皮肤感觉纤维被称为躯体传入柱，内脏传入和传出柱位于两者之间。而在脑干中又增加了三种功能柱：特殊内脏传出柱、特殊内脏传入柱和特殊躯体传入柱。据此，可以区别脊髓的和较为复杂的脑干的功能结构。这些专门的术语已在表 1 列出，在功能归类方面与我们目前的观点相抵触时，则用圆括号表示。借助于钴示踪技术，我们在很大程度上成功地给运动神经元和感觉纤维染上色，并发现属于相同功能组的神经元显示出一些共同的形态学特征。这些发现使我们能在神经元形态学的基础上修改过去的分类法。我们的资料反映在图 1 和图 2 之中。

最明显的不一致反映在传出神经的命名上。正如表 1 所示，有四对躯体传出神经：即第 12 对支配舌运动的脑神经和第 3、第 4 以及第 6 对支配感觉器官的脑神经。命名源于这样的事实，像躯干骨骼肌那样，舌肌从节段中胚层演化而来，因此，舌肌的神经支配应起源于脊髓躯体传出柱延伸到延髓的那部分，即第 12 对脑神经运动核。鉴于第 3、第 4 以及第 6 对脑神经核处于脑干背内侧的相似部位，因而它们也可被认为是躯体传出柱的头端延续，并且假如眼肌接受躯体传出神经支配，那么眼肌也应从节段中胚层演变而来。这一结论是依据存在耳前头节的假设而得出的。这假设源于 1790 年主要由 J. W. Goethe 提出的“头学说”，该学说认为头颅是从脊椎变更而来，因此，节段中胚层在头部也应该存在。虽然不止一次提到这种论点，但在任何动物中，无论成熟期或胚胎期都没有见到确切的头节，因而眼外肌的来源仍不清楚。

在钴示踪研究中我们发现，在所有被研究的动物中，包括蛙、蜥蜴和大鼠，舌下运动神经元的形态有惊人的相似之处。正是因为它们有巨大的交叉树突，所以这些舌下运动神经元与脊髓运动神经元以及其余的脑神经运动神经元相比存在着明显的差异。似乎舌肌的运动与众不同，因而存在特有的“舌下”类型运动神经元(图 1c)。第 3、第 4 以及第 6 对脑神经运动神经元的形态相互之间是非常相似的，但与其他类型的运动神经元相比又有很大的差异(图 1b)。这表明可能存在一个独立的“动眼”类型运动神经元群支配眼外肌，因此像脊髓那样的躯体传出柱在脑干中并不存在。

类似的矛盾也存在于内脏传出的命名上。如表 1 中列出的那样，第 5、第 7、第 9、第 10 以及第 11 对脑神经属于这一类。它们支配由鳃弓演化而来的肌肉，因此也称为鳃运动神经。这种命名法同样可追溯到头节和体腔延伸到头区的假设。这种观点认为鳃中胚层与未分节的侧板中胚层属同源性结构，其中后者衬在躯干的体腔内面，且演化成内脏壁的平滑肌，而鳃中胚层演化成为横纹肌。为了将这种横纹肌和内脏平滑肌相区别，把前者称为“特殊”内脏肌，且受特殊内脏传出柱发出的神经支配，咀嚼肌、面部表情肌、咽肌、喉肌、斜方肌以及胸锁乳突肌等在这种命名法中归为同一类。

在不同种属的动物中，所谓特殊内脏传出柱包含各种不同的神经元群。在蛙和蜥蜴中，此柱由同一形态的神经元组成：微微伸长的细胞体发出双极树突状分支。这些分支垂直于菱脑的室管膜表面；轴突恒定地起始于核周质的背侧部，并沿背内侧延伸，在内侧纵束的外侧面发夹环似地转向背侧。虽然支配咬颌肌的第 5 对脑神经运动核中的神经元只

表 1 脑神经和脑神经核的一览表

神经	纤维成分	起止核	分布
3:动眼神经	(躯体)传出纤维	第 3 对脑神经运动核	眼外肌。同侧:内直肌、下直肌和下斜肌;对侧:上直肌和提上睑肌
	(一般内脏传出)节前纤维	E-W 核→睫状神经节	眼内肌
4:滑车神经	(躯体)传出纤维	第 4 对脑神经运动核	对侧上斜肌
5:三叉神经 5/1:眼神经 5/2:上颌神经 5/3:下颌神经	(特殊内脏)传出纤维	第 5 对脑神经运动主核,运动副核	咀嚼肌(咬颌肌),舌骨上肌(张口肌),鼓膜张肌,腭帆肌
	(一般躯体传出)外感受性;细胞起源:三叉神经节	第 5 对脑神经感觉主核和脊束核(nts5)	面部和前额部皮肤;口腔、舌和鼻腔黏膜;牙髓,眼;脑膜
	本体感受性;细胞起源:三叉神经中脑核;三叉神经节	三叉神经前核,第 5 对脑神经运动核,nts5,网状结构	咀嚼肌,眼外肌,牙周结缔组织
6:展神经	(躯体)传出纤维	第 6 对脑神经运动核,展神经副核	同侧外直肌 缩球肌
7:面神经	(特殊内脏)传出纤维	第 7 对脑神经运动主核,运动副核	面部表情肌,舌骨上肌(张口肌),镫骨肌
	(一般内脏传出)节前分泌性运动纤维	(上泌涎核)背内脏运动柱,散在的神经元→下颌下神经节和蝶腭神经节	泪腺(Harder 腺);舌下和下颌下唾液腺
	(一般和特殊内脏传入)内感受性;细胞起源:膝状神经节	孤束核复合体	口舌的味蕾;口腔底的黏膜
	(一般躯体传入)外感受性; 细胞起源:膝状神经节?	nts5	在低等脊椎动物为耳前一条狭窄带皮肤;在人类可能是外耳道前壁
8:前庭蜗神经	(特殊躯体)感觉器官传入;起源细胞:前庭神经节和螺旋神经节	前庭神经核复合体 蜗神经核	平衡觉 听觉
9:舌咽神经	(特殊内脏)传出纤维	疑核	软腭肌和咽肌
	(一般内脏传出)节前分泌性运动纤维	(下泌涎核)背内脏运动柱,散在的神经元→耳神经节	腮腺(唾液腺)
	(一般和特殊内脏传入)内感受性;细胞起源:下神经节	孤束核复合体	舌咽部的味蕾、黏膜;咽黏膜;颈动脉窦
10:迷走神经	(特殊内脏)传出纤维	疑核	咽喉肌
	(一般内脏传出)节前纤维:分泌性运动和平滑肌运动	背内脏运动柱,散在的神经元→在神经干和内脏中分散的神经元	胸、腹部内脏中的腺体和平滑肌;心肌
	(一般和特殊内脏传入)内感受性;细胞起源:下神经节	孤束核复合体	咽、喉的味蕾;咽、喉、胸和腹部等脏器的黏膜;主动脉弓和大血管的感受器
	(一般躯体传入)外感受性;细胞起源:上神经节	nts5	外耳和外耳道;脑膜
11:副神经	(特殊内脏)传出纤维	第 11 对脑神经的脊髓运动核	斜方肌和胸锁乳突肌;(低等脊椎动物的类似肌肉)
12:舌下神经	(一般躯体)传出纤维	第 12 对脑神经运动核	舌肌

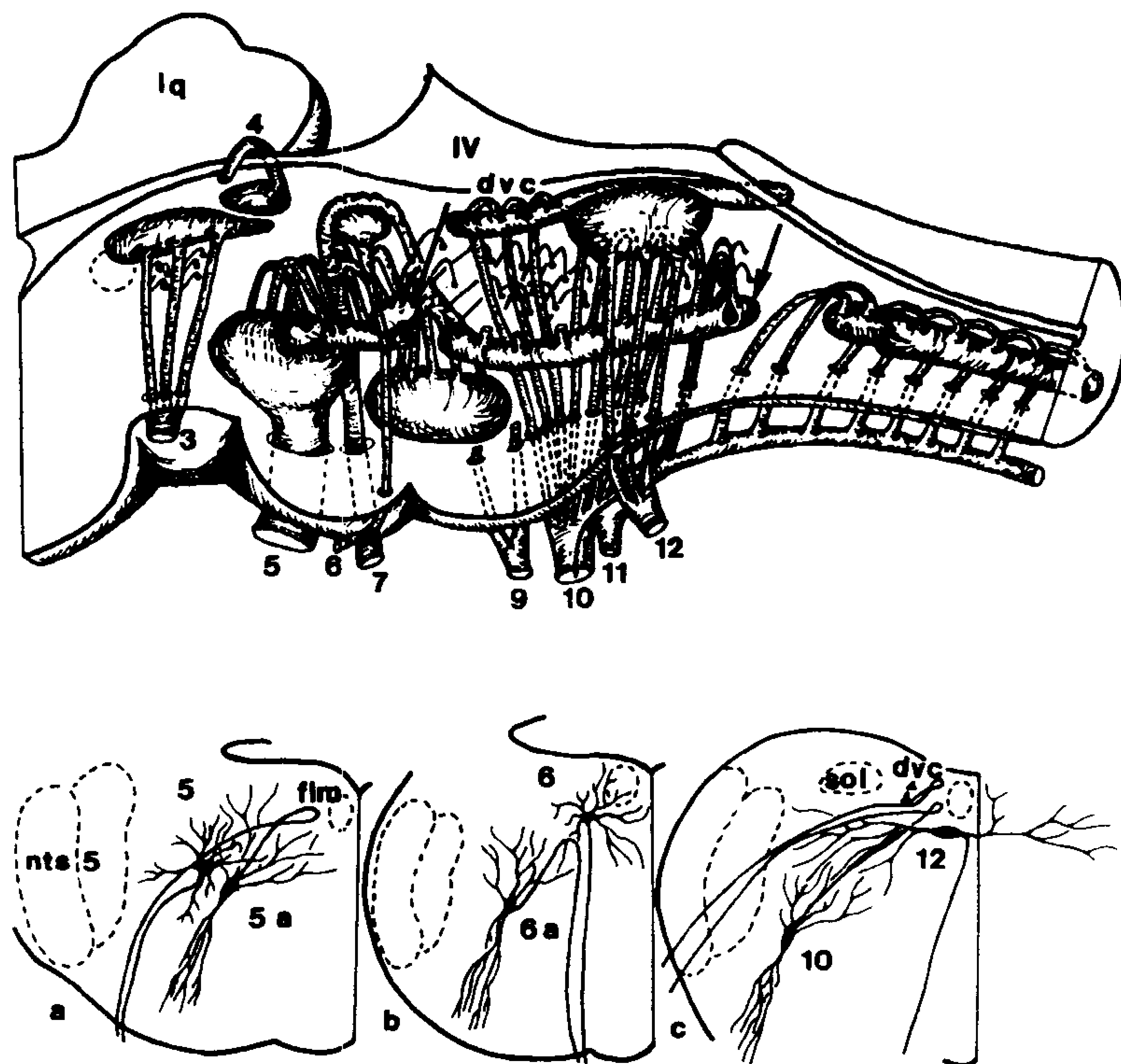


图 1　大鼠脑干正中矢状切面显示脑神经运动核的位置。从蜥蜴脑中研究得到的一些发现也包括在此简图中。数字是指相应的脑神经和核(参见表 1)。箭头所指为展神经副核。虚线表示动眼神经副核(E-W 核)的位置,带有曲线的圆点表示睫状神经节节前神经元的可能位置。相类似的圆点和线表示延髓中分散的副交感节前神经元。在疑核尾部画出了一个神经细胞及其轴突(箭头标出)以表明疑核尾部纤维如何加入到副神经并传送到迷走神经。dvc:背内脏柱;lq:四叠板;flm:内侧纵束;IV:第四脑室;小脑未标明。底部图显示不同类型的神经元。(a) 三叉神经运动核水平;(b) 展神经运动核水平;(c) 疑核和舌下神经运动核水平。

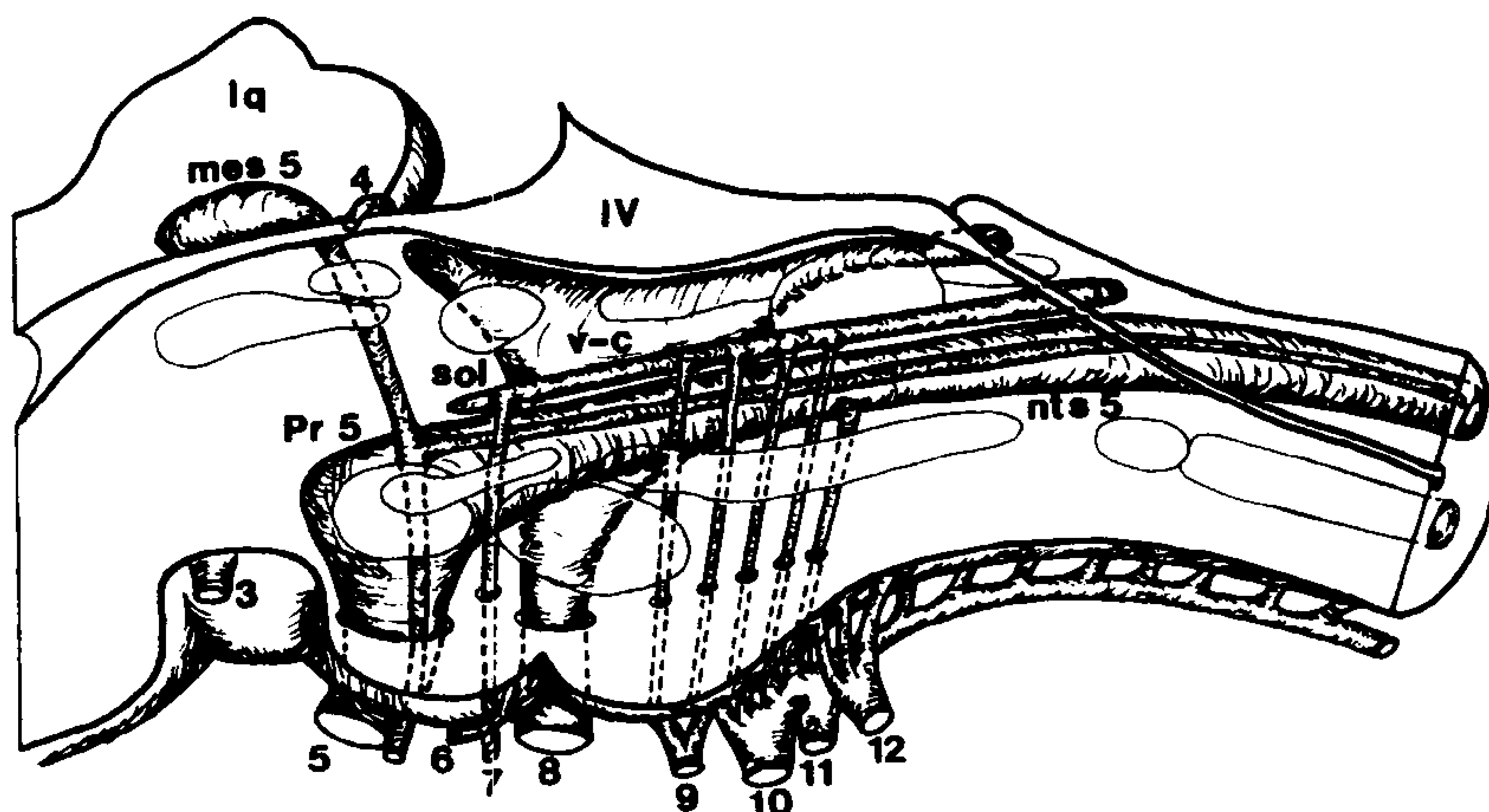


图 2　与图1相同的脑干轮廓显示脑神经感觉核。为便于定位,运动核用细线条表示;mes5:第 5 对脑神经的中脑感觉核;Pr5:第 5 对脑神经的感觉主核;nts5:第 5 对脑神经的脊束核;sol:孤束和孤束核复合体;v－c:前庭－蜗神经核复合体。

有很小的形态学差异，但基于这些差异仍可分辨出这些神经元。在哺乳类以下脊椎动物中，下颌关节是一个仅仅能开口和闭口的双支架杠杆。只有哺乳类动物能咀嚼和碾磨食物，它们的关节和相关的肌肉系统与哺乳类以下脊椎动物的相应结构相比有很大的不同，因此前者不可能从后者演变而来。但是并没有发现这种特有的"咬颌"神经元。然而在哺乳类动物中，可以区分出一种新型的神经元，它们聚集在"古老"的第5对脑神经运动核的外侧和头侧。这些"新型"的神经元有多边形的核周质和辐射状的树突，且在腹侧发出轴突支配咀嚼肌（图1a）。其余的"古老"的神经元形成三叉神经副核（5a），并与后来成为面神经副核（7a）的第7对"古老"的神经核一起支配张口肌。这些情况表明，它们是哺乳类以下脊椎动物的同源性结构。在面神经副核（7a）的外侧和尾侧，出现了"新型"的第7对脑神经，并像第5对脑神经核那样由相似类型的神经元组成，这些神经元支配面部表情肌，后者是哺乳类动物中的一种新结构（中耳的两块肌肉即鼓膜张肌和镫骨肌的神经支配起源于传统上公认的第5对和第7对脑神经运动核的外周。支配鼓膜张肌的起源细胞位于第5对脑神经核的腹侧面，而支配镫骨肌的神经元围绕第7对脑神经核周围，在背侧和腹侧尤为集中。这些神经元相对较小，在形状上不同于相应的脑神经运动神经元，它们组成一个独立的功能核群，精细地支配这两块具有"感觉器官"性质的肌肉）。

在文献中，有关鳃运动柱的尾部含有疑核和第11对脑神经运动核的描述是非常矛盾的。疑核的确是一个相当模糊的结构。在哺乳类动物中，疑核发出第9和第10对脑神经的运动纤维。在蛙类，第9对脑神经有一个独立的核团，而在蜥蜴中第9对脑神经核与第7对脑神经核相融合。对于相应的神经末梢的发育还没有足够的了解之前，解释这些差异是比较困难的。通常将疑核的尾部与第11对脑神经的延髓成分联系在一起，这种错误的假设可能来自解剖学的排列，即第10对脑神经最尾侧的神经根加入第11对脑神经的上升支。在第10和第11对脑神经相融合处，相同的纤维返回到迷走神经（图1），并支配大部分咽喉肌。借助钴示踪技术，可以在疑核神经元与第11对脑神经核的神经元之间作出一个清晰的区别：第11对脑神经核的神经元也有特征性的轴突环形轨迹，但核周质和树突比疑核神经元更大。副神经并不是迷走神经的外加神经，而是一根独立的与脊髓相连的脑神经。

在第6对脑神经核附近，有一个特殊运动核：支配缩球肌的展神经副核（6a，图1b），缩球肌在眼睛受到伤害性刺激时向后牵拉眼球。除了鱼、翼手目、类人猿和人之外，所有其他的脊椎动物均存在这些肌肉和核团。一般认为这个神经元群是第6对脑神经核迁移到腹外侧而形成的。这样，它就更接近来自三叉神经感觉核的刺激源，而且在背内侧有轴突的环形轨迹。这种现象称为神经细胞趋生物性（neurobiotaxis）。依据神经元的形态学基础，这种观点似乎很不可能。6a神经元的核周质和树突类似于鳃运动神经元，但它的轴突加入展神经。因此6a神经核似乎由特殊类型神经元组成，且与这种特殊肌群相关联。

在所谓的一般内脏传入柱中，文献中提到有4个含有副交感节前神经元的核团。脑干嘴部最前方的是动眼神经副核（Edinger-Westphal nucleus），它发出节前纤维经睫状神经节换元支配眼内肌。根据最近的HRP追踪实验，对这些神经元的精确定位产生了一些疑问，因为在这个核团经典位置中的神经细胞发出轴突投射到脑干的各种结构，并且节前神经元占据了更为腹侧和尾侧的部位。上、下泌涎核含有节前分泌性运动神经元，它们发出的节前纤维在蝶腭神经节、下颌下神经节以及耳神经节换元后经节后纤维支配泪腺（在较低等动物为Harder腺）和唾液腺。这些核团可能不像教科书中习惯上描述的那样形成紧密的细胞核群，而是分散在网状结构的外侧部中的一些小核群。第4个节前细胞群称为迷走神经背运动核。这些神经元最初在蜥蜴中是分散的，在两栖类动物中它们与疑核中的大神经元相混杂。借助于钴示踪技术，我们发现在蜥蜴和大鼠中，这个核团沿着整个延髓延伸，并且发出节前纤维分别至第7、第9以及第10对脑神经。用背内脏运动柱这个名称将会更为精确地表示它所在的部位，且与特定脑神经不相关联。这个内脏运动柱含有分泌性运动和平滑肌运动的神经元（图1c）。至于疑核和散在的节前神经元如何参与胸、腹脏器的副交感神经支配，仍没有精确的探讨。

在感觉方面，三叉神经接受分布在头部的大多数外感器传来的冲动。三叉神经感觉核是一个延伸到脊髓后角的长柱（图2）。它在经典的分类上称为一般躯体传入柱。然而，它发出的神经也分布到嘴、舌、鼻腔的黏膜以及牙髓，这些神经在经典的分类上是属于一般内脏感觉功能。此外，部分终止于三叉神经中脑核的神经接受来自咀嚼肌和眼肌的本体感觉刺激，其中接受咀嚼肌的神经具有特殊内脏运动性质。在许多动物中，口鼻部和触须具有真正的感

觉器官功能,它们也受三叉神经支配,且在丘脑和大脑皮层有特殊性代表区。因此,按照第8对脑神经分类的例子,应该称它们为特殊性躯体传入神经。很显然,经典的分类表不适用于三叉神经的感受野的划分。

根据经典的分类表,第7、第9以及第10对脑神经的感觉纤维终止于一般内脏传入柱和特殊内脏传入柱。一般内脏传入柱相当于孤束和孤束核复合体(图2)。特殊内脏传入柱即被认为是味觉中枢,据推测它位于孤束核复合体的内侧。现代示踪技术没有发现除了孤束核复合体以外的任何其他感觉中枢,而且假设的特殊内脏传入区的部位似乎参与前庭小脑的联系。因此特殊的和一般内脏的感觉会聚到一个共同的中枢。在蛙、蜥蜴以及大鼠中三叉神经感觉核和孤束感觉核相互之间存在着广泛的纤维联系。由此表明,内感受性传入冲动和外感受性传入冲动在感觉中枢内是被联合加工的。

最近的一些结果和我提出的一些观点已在图1和图2显示出来。据此,可以区分出5个传出核群。它们分别是:(1)支配舌运动的第12对脑神经运动核;(2)支配眼球运动的第3、第4以及第6对脑神经运动核;(3)支配缩球肌的6a核;(4)支配由鳃弓发生的肌肉的5a核、7a核以及疑核柱,这些肌肉可能从一个古老的共同收缩肌演化而来,第11对脑神经核作为一个特别的核团可能加入这个柱;(5)支配哺乳动物的咀嚼肌和面肌的第5和第7对脑神经主核。关于自主性节前运动神经元核团,即背内脏运动柱发出纤维分别加入第7、第9以及第10对脑神经是相当肯定的,其他的副交感性节前神经元的核团和定位并未完全阐明。最近的发现提示,网状结构的外侧部在不同种属的动物中含有散在的神经元,它们单独地或聚集成小群,以不等的数量和在不同的部位贯穿于整个延髓。外感受性和内感受性冲动传入到三叉神经感觉核和孤束核复合体。两种传入冲动在中枢内混合到什么程度仍不清楚。后脑最外侧部隐含着听觉和平衡觉的感觉核团,在水生脊椎动物中,这里是接受侧线器官传入的核团。

参考文献

Burde RM, Parelman JJ, Luskin M (1982): Lack of unity of Edinger-Westphal nucleus projections to the ciliary ganglion and spinal cord: a double labeling approach. *Brain Res* 249:379 - 382

Contreras RJ, Gomez MM, Norgen R (1980): Central origin of cranial nerve parasympathetic neurons in the rat. *J Comp Neurol* 190:373 - 394

Shaw MD, Baker R (1983): The locations of stapedius and tensor tympani motoneurons in the cat. *J Comp Neurol* 216:10 - 19

Starck D (1982): *Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf evolutions-biologische Grundlage*. Vol.3. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag

Szekely G, Matesz C (1988): Topography and organization of cranial nerve nuclei in the sand lizard, *Lacerta agilis*. *J Comp Neurol* 267:525 - 554

George Székely

杨亚安 译 周先举 校

酒精:乙醇颉颃剂/紫晶石试剂

几个世纪以来,酒精一直被作为是一种致醉剂。尽管酒精的致醉和引起欣快的特性是人们饮酒的主要原因,但它在另一方面的效应,如镇静、行为能力降低、运动损害等,已长期促进人们去寻找一种解毒剂。传说中有一种宝石,名叫紫晶石(amethyst),当把它磨成粉末吞下后,据说能消除酒精的致醉作用。因此,以后酒精解毒剂也被称作紫晶石试剂,在希腊文中,"紫晶石"意思是"不会醉的"。

根据作用机制,酒精解毒剂可以分成两大类。第一类是药物动力剂,系通过降低血液中的酒精水平,减少乙醇到达靶位的能力。这种解毒法或是减少胃和肠道对酒精的吸收,或是促进酒精的代谢和排泄。第二类是药理颉颃剂,系通过作用于某些推测的中枢神经系统位点,阻滞酒精的效应。

酒精解毒剂或颉颃剂现有哪些证据?对这些试剂的研究是否增进人们对酒精在中枢神经系统作用机制的了解?

许多药物和疗法被尝试作为乙醇的药理颉颃剂,包括经典的兴奋剂,如咖啡因、茶碱、果糖和锂剂。特别有意义的是,在一种神经肽,促甲状腺素释放因子(TRH),也观察到对乙醇的颉颃效应。这种化合物直接注入脑部或全身给药时,能可靠地消除乙醇对啮齿动物的镇静催眠和降温效应,但对较大的哺乳类动物无此效应。有意义的是,TRH实际上能增强乙醇的其他效应,如抗惩罚和抗惊厥作用,而TRH本身并不是致惊剂。

晚近的研究,包括有血清紧张素摄取的抑制剂

和 α-肾上腺素能激动剂的某些正性作用。高气压环境和 GABA 颉颃剂是抗酒精治疗的两个最有效的方法,表面看来两者互不相关,实际上代表着酒精作用机制的新旧两种假设。

多年前,科学家观察到中毒性麻醉药物,如酒精和巴比妥,它们的作用强度与其在细胞膜上的溶解能力有关,由此推测,酒精进入神经细胞的质膜来改变其功能。按照这种假设,由于神经细胞膜含有神经细胞相互传递所需的神经递质受体、离子通道和生化机制,所以这些质膜流动性的增加将会起作用。高气压环境能抵消酒精效应这一事实支持了这种假设,因为比大气高的压力能将酒精压出质膜。

但又如何解释酒精作用的特异性呢?为什么酒精作为一种短效镇静催眠剂,起到急性减少抑制,同时又减缓行为能力的作用呢?如果酒精仅仅是麻醉神经细胞,那么最终所有的神经细胞功能该是简单地停止。事实上,酒精摄入量足够大时的情况可能是如此,但在低酒精摄入量时某些效应的选择性,可能要以酒精与一种称为 GABA 的脑神经递质系统的相互作用来解释。

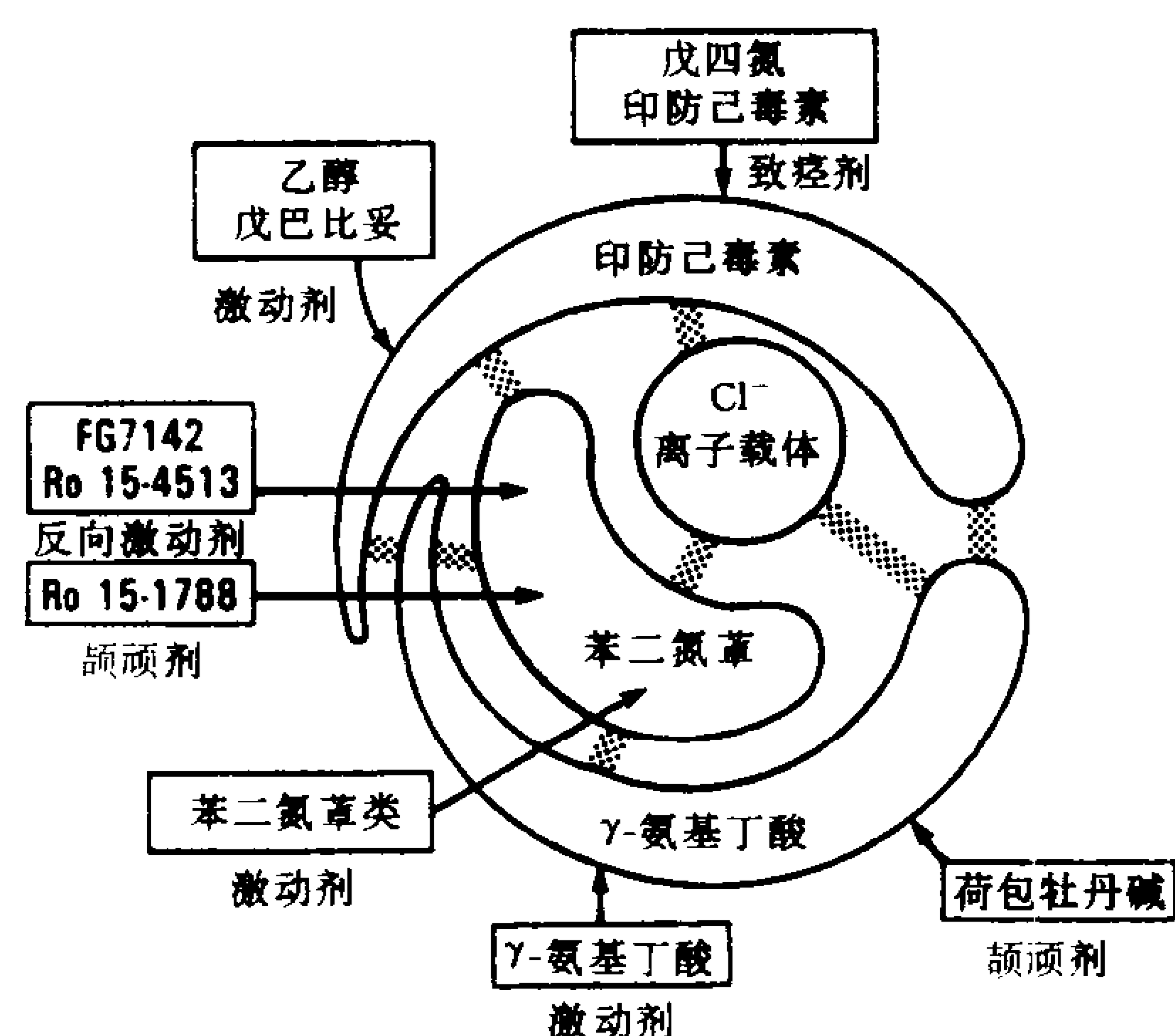


图 1 γ-氨基丁酸 - 苯二氮䓬类 Cl^- 离子载体复合物。图示 3 个不同结合位点和作用于这些位点的各种激动剂和颉颃剂的代表。作用于苯二氮䓬和印防己毒素位点的药物可调节 γ-氨基丁酸对 Cl^- 离子流的刺激作用。乙醇和巴比妥类药物对印防己毒素位点有激动剂的作用,而苯二氮䓬类药物和苯二氮䓬反向激动剂作用于苯二氮䓬受体。反向激动剂通过减少 Cl^- 离子通道开启频率抑制 γ-氨基丁酸功能。

GABA(γ-氨基丁酸)是中枢神经系统的主要抑制性神经递质。一种较新的假设认为,巴比妥、苯二氮䓬和酒精至少部分通过增强 GABA 效应起作用。有人推测,GABA 从脑的神经末梢释放,作用于其他神经的突触后位点,改变神经细胞间传递。突触后膜上具有结合 GABA 的识别位点(受体)。GABA 的结合开启氯离子通道,使氯离子穿过细胞膜,改变膜电位,降低神经细胞兴奋性(见图 1)。这种氯离子复合物不仅能和 GABA 结合,而且还可结合苯二氮䓬。利用分离的脑细胞膜和放射标记氯离子的最新研究提示,酒精也能增强 GABA 的某些作用。然而,值得注意的是,小脑和海马神经元的体内和体外电生理检查未发现这种效应。酒精作用于 GABA-苯二氮䓬离子载体复合物的位点推测是印防己毒素位点,因为和此位点结合的 GABA 非竞争性颉颃剂,如印防己毒素,是有效的酒精颉颃剂。

在酒精颉颃剂领域的一个可能的突破正在密切研究中。咪唑安定 R_0 15-4513 与特征明确的苯二氮䓬竞争性颉颃剂 R_0 15-1788 结构非常相似。R_0 15-1788 几乎能抵消苯二氮䓬所有的急性作用,但对酒精和巴比妥基本无对抗作用。然而,近来有几篇报道称,R_0 15-4513 不仅能消除酒精的大多数行为作用,而且还可颉颃酒精激发神经细胞膜摄取氯离子的作用。这些发现激起人们产生一种普遍的愿望,希望这种药物有可能最终产生一种临床上有效的酒精颉颃剂。

遗憾的是,嗣后的工作虽证实了 R_0 15-4513 对酒精有许多颉颃作用,但也显示,该化合物本身具有内在作用。这些内在作用和它对酒精的作用相反,却和另一组称为苯二氮䓬反向激动剂的化合物很相似。这些反向激动剂也能对抗苯二氮䓬和酒精的某些效应,但当使用者首次单独给药时,会产生"焦虑样"和应激反应,大剂量时则引起抽搐,并常伴有镇静催眠剂的戒断现象。

因此,一个好消息是,科学家们可能已发现酒精催眠效应的一个主要位点(见图 1)。但是,一个坏消息是,无论是 GABA 颉颃剂或苯二氮䓬反向激动剂,这些和位点相互作用的药物看来都具有对抗酒精作用的效应。虽然这些化合物的内在作用明显地限制了它们在临床应用上的可能性,但它们现在是,将来也是探索酒精神经药理作用机制的有力工具。

参考文献

Alkana RL, Malcolm RD (1982): Hyperbaric ethanol antagonism in mice: Studies on oxygen nitrogen, strain and sex. *Psychopharma-cology* 77:11 – 16

Breese GR, Coyle S, Towle AC, Mueller RA, McCown TJ, Frye GD (1984): Ethanol-induced loco-

motor stimulation in rats after thyrotrophin-releasing hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 229:731 - 737

Lister RG, Nutt DJ (1987): Is Ro 15-4513 a specific alcohol antagonist? *Trends Neurosci* 10:223 - 225

Mancillas, JR, Siggins, GR, Bloom, FE (1986): Systemic ethanol: selective enhancement of responses to acetylcholine and somatostatin in hippocampus. *Science* 231:161 - 163

Olsen RW (1982): Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22:245 - 277

Suzdak P, Glowa JR, Crawley JN, Schwartz RD, Skolnick P, Paul SM (1986): A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 234:1243 - 1247

Acknowledgments. Preparation of this report was supported in part by NIAAA Grant AA06420. This is publication number BCR 5272. I thank Dr. F. E. Bloom for helpful comments and corrections.

George F. Koob

吕 良 译 陈国治 端木肇夏 校

营养不良对中枢神经系统的影响

脑发育是以生长最快的关键期为特征,这些时期的时间点是由基因决定的,如神经元在妊娠18星期分裂最快,而神经胶质细胞的分裂高峰是在出生时。生长的其他方面如生理、生化和心理发育也大多与此相同。成长或发育最快的这些关键期发生在3岁以内,这一阶段脑对不利因素如营养不良最敏感。因这些关键期在时间上是固定的,在关键期终止后的康复是不能完全补偿的,因此3岁以内儿童全过程的良好营养对正常的脑发育是非常关键的。

细胞生长

脑的生长是通过细胞增殖(增生)或细胞扩大(肥大)而完成的。因为人体细胞的双倍体核含一定量的DNA(6.0pg),所以通过DNA总量除以单个细胞的DNA量,可计算出某一特定脑区或整个脑内的细胞数。出生前脑DNA的合成呈线性,在6岁以前一直保持在低水平。2岁时前脑和脑干的DNA水平达成人的70%,6岁时达到成人水平,而小脑的发育过程较快,在2岁时已达到成人水平。

我们曾提出一个理论来解释这种生长方式。第一阶段,DNA、RNA和蛋白质合成速度均快,其净结果是同等大小细胞的快速增殖。第二阶段,DNA和RNA的合成速度减慢而蛋白质合成依旧,结果细胞体积增大,但新细胞生成的速度降低。第三阶段,DNA和RNA合成停止而蛋白质合成继续,结果细胞体积增大,但数目并不增加。当蛋白质合成和降解平衡时,生长停止。通过这种方式,一个阶段逐步过渡到下一个阶段,各阶段可能会重叠。

补偿生长

控制由营养不良而生长迟缓之后的补偿生长依赖于营养剥夺时所处的生长时相,这些时相是时间依赖性的,并发生在固定的年龄。例如营养不良发生在整个脑增殖期,则会永久性地影响细胞的数目而导致小头畸形。一旦增殖期过后,即使恢复营养,细胞也不可能分裂。这样,如果在妊娠10~23星期(神经元增殖期)发生营养不良,将引起永久性的神经元数目缺少。而第三阶段是细胞肥大性生长期,这一时期的营养不良只影响神经突起的生长而不影响细胞的数目。

营养不良对脑生长的影响

营养不良儿童的平均体重和脑重量明显低于正常喂养的儿童,但脑、体重的比值却略高于营养好的儿童,营养不良越严重,比值越高,这种显著异常可能是营养不良的儿童有脑水肿的缘故。

测量头围是判断1岁以内脑重量及蛋白质和DNA含量的较好指标。宫内发育迟缓的婴儿头围和脑重量较正常妊娠年龄所预计的为小,但体重尚属正常。出生时体重低于2000g,头围小于正常值十个百分点的儿童,小头及神经功能缺陷的发生率相对较高。

小于妊娠年龄婴儿的脑DNA含量与身体大小直接相关,身体越小,脑DNA含量也越低,这种影响在整个脑分布不均,小脑较大脑和脑干受累更为明显。由于这些儿童脑生长比正常大小的儿童更快,通过测量头围判断完全补偿生长是可能的。遗憾的是,这种检查方法也有缺点,因为它不能判断是否是细胞数目减少,也不能肯定康复后形成的细胞是否与出生前形成的细胞一样。由于妊娠23星期左右神经元的分裂可能已终止,因此补偿生长必定出现在神经胶质细胞群中。结果,尽管这些婴儿头围正常,但仍将存在永久性的神经元缺失。

此外,测量头围既不能了解不同的脑细胞相对数,也不能提供脑不同部位的相对生长速度。由于

大脑细胞的减少比小脑细胞减少的不良效应明显，故了解这些信息很重要。即使完全切除小脑，虽然运动受影响，但智力、知觉或感觉功能并不受累。

营养不良儿童脑的大小

新生儿早期严重营养不良的儿童与正常儿童相比，脑体积小，DNA 含量少，在脑的各个部位包括大脑、小脑和脑干都如此，而且营养不良时间越长，这种影响越明显。后期饥饿影响较小，意味着母乳喂养的婴儿(即营养好的婴儿)这种危险性较小。

脑脂质

脑中含大量不同形式的脂质，包括单纯脂(如胆固醇)和复合脂(如磷脂和糖脂)。脂质水平在妊娠 7 个月内维持不变，而 2 岁时升至成人水平的 90%，30 岁时达到 100%。白质占脑脂质成分的大部分，主要是髓磷脂，占脂质的 80%。髓磷脂占全脑脂质的 50%，占成熟脑重量的 25%。妊娠 34 星期起，脂质产生相当快，最快是在出生后 12 至 24 星期内，此时达到成人的 50%。髓磷脂主要由胆固醇、脑苷脂和脑硫苷脂所组成。

脑苷脂和神经节苷脂是脑中主要的糖脂。神经节苷脂由 *N*-乙酰神经氨酸(NeuNAC)、(神经)鞘氨醇和三个葡萄糖或半乳糖分子组成。在身体各组织中脑的神经节苷脂含量最高，灰质是肝的 15 倍。在脑的所有细胞或亚细胞成分中，均有少量糖脂，但大多位于轴突或树突的突触质膜内。与此类似，脑中大量的糖蛋白也分布于上述部位。

已知神经节苷脂在行为方面起重要作用。在膜的理论模型中，糖复合体是神经膜的重要构成成分，具有离子结合和释放的功能。神经节苷脂也是维持离体的脑组织的兴奋性的关键成分。

另一方面，糖蛋白在突触形成中也起关键作用。突触形成包括突触前轴突的生长、接触并“识别”适当的突触后神经元、替代生长锥形细胞器、突触前膜活化带(active zone)和突触后的致密物质集中以及通道和递质受体分子的形成。在认知过程中还包括表面糖蛋白进入突触膜。在神经递质的贮存和释放以及新信息的贮存方面，糖蛋白也起重要作用。

营养不良与脑脂质

宫内发育迟缓对脑脂质的含量及组成的影响尚了解很少。小于妊娠年龄的婴儿脑中髓磷脂的沉积，如硫脑苷脂和半乳糖苷脂的沉积，较该妊娠年龄应有的含量为少，与脂质合成有关的酶活性也降低。但这些改变是否是永久性的尚不清楚。

检测胆固醇、磷脂和硫脑苷脂可知，慢性营养不良的儿童脑髓磷脂含量比其相同年龄应有的量显著降低。由于磷脂和胆固醇含量不受影响，故意味着髓鞘厚度正常，但含髓磷脂的轴突较少。类似的发现提示，严重营养不良儿童的前脑中胆固醇含量与其重量成比例，然而仍不清楚的是，营养不良的儿童在恢复营养后髓磷脂水平能否恢复正常，也不知道对儿童智力和行为有无影响。

营养不良与突触发育

除树突分支主要在出生后发生外，有关轴突、树突及突触生长的时间所知甚少。来自大鼠的资料表明，出生时营养不良可导致皮层中每个神经元的平均突触数减少 37%。不管怎样，成年期营养状况恢复后，突触的发育似乎加快并足以修复任何缺失。

用 GD1a 神经节苷脂作为树突分支的标记物表明，死于营养不良的牙买加儿童的前脑的树突和突触数目减少，虽然不是通过 DNA 或胆固醇，但这种减少通过 GD1a 计量比较，其含量比按脑重量计算的要少，比细胞数和髓鞘形成的减少更为明显。由于脑中树突在信息传递中起重要作用，所以其分支的减少意味着神经元传递信息的功能已经受损害。

神经节苷脂的作用

有几种学习理论提示，神经节苷脂中带负电荷的 NeuNAC 成分的一个特殊作用是作为带正电荷神经递质的结合部位。已经发表的文献倾向证实这种联系。例如大鼠经短期环境刺激，全脑的神经节苷脂有较小的变化。此外，长期主动的回避反应可伴有与功能相关的神经元的某一神经节苷脂部分在脑中含量的增加。

我们实验室发现了支持神经节苷脂和行为联系的另一个证据，在出生后 21d 内给大鼠环境刺激能减少营养不良诱发的行为改变。当分析脑的神经生化变化时，外界刺激的唯一作用是升高大脑和小脑中神经节苷脂和糖蛋白 NeuNAC 的含量，而且这种改善是永久性的。动物从 21d 起恢复营养至 6 个月时，与不受环境刺激而同样恢复营养的动物比，学习 Y 迷宫的能力增强，这些大鼠神经节苷脂和糖蛋白 NeuNAC 的水平升高也是持久性的。

妊娠期及出生后 21d 内营养不良的大鼠，在出生后 14～21d 给予 NeuNAC 治疗，能引起大脑和小脑神经节苷脂和糖蛋白水平的变化而不影响脑的重量、细胞的大小和细胞的数目。这些变化和早期刺激一样对行为有相同的影响。这种影响与 NeuNAC 治疗一样对大鼠的作用是永久性的，从 3 星期至 6 个月，营养恢复后学习迷宫的能力提高，脑中糖蛋白和神经节苷脂 NeuNAC 的水平也升高。

由于环境刺激和给予 NeuNAC 引起脑 NeuNAC

含量的变化相同,因此脑 NeuNAC 在决定行为方面可能起重要作用。已在一篇 NeuNAC 与 5-羟色胺小泡密切相关的报告中,提供了上述作用的更专一的信息。一旦 NeuNAC 从应用唾液酸酶处理的囊泡中释放,5-羟色胺将增多。

结论

脑发育过程中任何时期的明确的营养不良都能引起形态学方面永久性的缺陷,并可能引起学习能力下降。在发达国家中,妊娠期或哺乳期,即使是轻度的营养不良,也能引起精神能力异常。但由于许多有这种缺陷的病人没有病理诊断,故很难证明其原因及作用。尚无方法从细胞水平回顾性分析妊娠期或早期环境缺陷引起轻度脑损害的情况。但 2 岁以内的界限性营养不良似乎与后期的智力和心理功能如问题解决、客观感受、感知敏度和思维过程等损害有关。

参考文献

Dobbing J and Sands J (1973): Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis Child*. 48:757-763

Chase HP (1976): Undernutrition and growth and development of the human brain. In: JD Lloyd-Still (Ed), *Malnutrition and Intellectual Development*. Lancaster, England: M.T.P. pp 13-38

Morgan BLG, Rosso P (1987): Nutrition and brain development. In: *Quick Reference to Clinical Nutrition*. Halpern SL, ed. New York: J.B. Lippincott

Morgan BLG, Winick M (1985): Pathologic effects of malnutrition on the central nervous system. In: *Nutritional Pathology: Pathobiochemistry of Dietary Imbalances*, Sidransky H, ed. New York: Marcel Dekker

Winick M (1976): *Malnutrition and Brain Development*. New York: Oxford University Press

Winick M, Morgan BLG (1985): Nutrition and brain development. In: *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Application*, Walker WA, Watkins JB, eds. Boston: Little, Brown

Brian L.G. Morgan, Myron Winick
武勇琴 译 吕传真 徐斌 校

基底前脑和无名质

无名质这一术语通常间接归功于 Reichert,这主要是因为被称为无名质的这一区域在他所绘制的人脑图谱(1859—1861)中没有给予命名。然而,把这个名称归功于德国解剖学家 Johann Christian Reil 似乎更为合适。在 1809 年,他把朝着尾侧外侧膝状体方向剥离视束后而显露的一个区域称为“无名质区”(die ungenannte Marksubstanz)。此区向外侧和尾侧延伸到视束的深部以及前连合外延部分的腹侧面,构成通常被称为基底前脑的一个重要组成部分。基底前脑传统上还包括其他的结构,有视前区-下丘脑前部、隔核和斜角带核、嗅结节和嗅皮质,还有伏隔核、终纹床核和杏仁体。无名质区是处于间脑和终脑的基底前脑这些不同结构集合体的中心部位,而对于它的细胞构成和神经元回路更详细的了解将会极大地推动对整个基底前脑的实验和临床研究。

无名质目前受到极大的关注,主要是因为人们对阿尔茨海默病的生物学基础日益发生兴趣的结果。的确,基底前脑投向皮层的胆碱能纤维系统主要起源于 Meynert 基底核的神经元,这个核团通常参与阿尔茨海默病的发病,它有时就是指无名质的核团。虽然无名质这名词在解剖和临床的文献中已有相当牢固的地位,但它的界限很不明确,且很少从功能解剖学观点来阐明。借助现代追踪技术和免疫组织化学技术,无名质的主要部分可归属于邻近的和了解得比较清楚的解剖系统。因此,无名质已成为一个非实质性的解剖学名词。它的起源不清,定义又具有随意性,因此应用这个名词不利于前脑的系统解剖学。

无名质的三个主要部分已在图 2 中描绘出来:(1) 无名质的头端连合下部,主要由纹状体和苍白球的腹侧延续部分占据,即腹侧纹状体和腹侧苍白球;(2) 再尾侧一点,无名质的豆状核下部,与外侧的中央内侧杏仁体和内侧的终纹床核相延续,换句话说,无名质的豆状核下部和终纹床核可被看成为中央内侧杏仁复合体的延续部分,即“扩展的杏仁体”;(3) 形态巨大的胆碱能和非胆碱能投向皮层的神经元形成多少有点连续的聚合体,它与腹侧纹状体苍白球系统和扩展的杏仁体系统相混杂,这种广泛的投向皮层的细胞系统决不局限在无名质区,可将它称为巨细胞性向皮层细胞复合体。

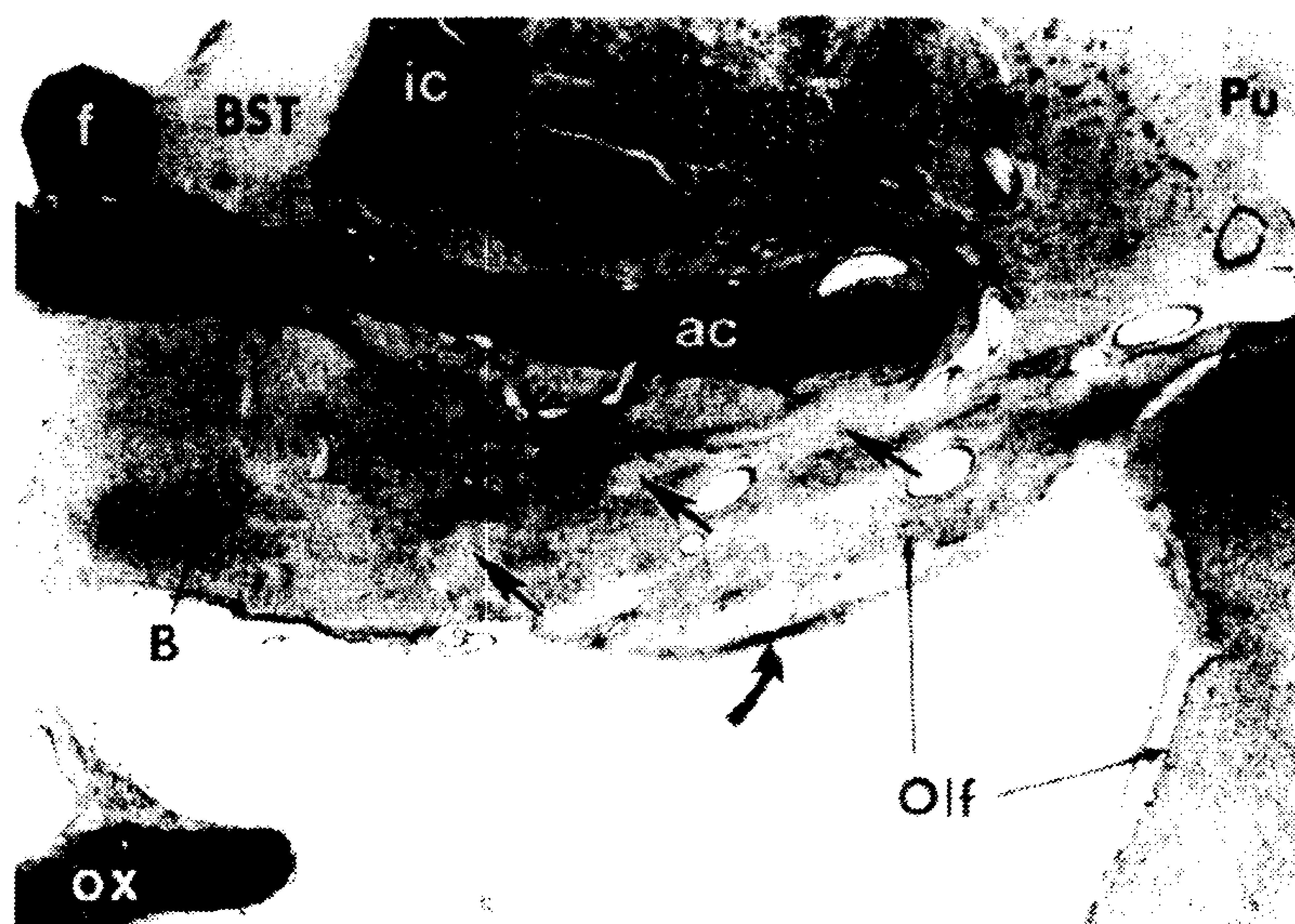


图1 经人脑基底前脑的横切面,用 Klüver-Barrera 法将细胞体和有髓鞘纤维染色。在前连合下面的广泛区域一般称为无名质连合下部。仅依据这一张切片难于确定这个部位的解剖界限,但利用各种组织化学标记法已显示无名质连合下部的主要部分多半被基底神经节的腹侧延伸部分所占据,包括腹侧纹状体(粗箭头)和腹侧苍白球(星号)。在这一平面上的下连合区另一个更浅表的部分属于嗅觉系统。位于表面的最尾侧缘的嗅束(弯箭头)在它的外侧朝向脑岛的通路上被正切地切开。在这水平面上嗅束纤维可能终止于眶叶皮层区和颞叶皮层区(Olf)。ac = 前连合;B = Meynert 基底核;BST = 终纹床核;f = 穹窿;GP = 苍白球;ic = 内囊;Olf = 嗅皮层; ox = 视交叉;Pu = 壳核。

腹侧纹状体苍白球系统

关于前脑的组织构造,在过去由于"边缘系统"概念的影响,长期存在着一种观点,认为新皮层通过经典的皮层—纹状体—苍白球通路与基底神经节相联系,而"边缘"异型皮层(海马和嗅皮层)和杏仁体的主要特点是与下丘脑相联系,而下丘脑是整合情绪反应各种自主功能的主要结构。然而现已清楚,皮层的所有环周结构,包括海马和嗅皮层以及巨大的皮层样的基底外侧杏仁复合体,像新皮层一样也与基底神经节密切相联系。对基底前脑构造的这种新认识已由大量的实验研究所支持。这些研究结果与下述主张相一致:人和所有哺乳动物的基底神经节的两个主要组成部分(即纹状体和苍白球),是在嗅结节和前穿质的部位延伸到脑的腹侧面。基底神经节的这些腹侧部分,与基底外侧杏仁复合体、异型皮层和异型皮层周围区以及额、颞叶的联合区等联系非常紧密,且它们占据了前连合外延部分的底部和前方,即无名质的连合下部。我们把基底神经节的腹侧延伸部分称为腹侧纹状体和腹侧苍白球,借以强调这些结构是背侧纹状体和背侧苍白球的延续,同时强调这些腹侧部分的细胞构筑、组织化学特征以及神经元通路大体上与基底神经节背侧部分相似。另一方面,也必须了解,纹状体和苍白球都不是同质的结构。实际上,递质和受体以及外来纤维等分布表明,纹状体苍白球复合体能够按照信息以平行通道进行加工的特征划分成一些区域,这些通道与来自感觉—运动皮层的特定部位的输入密切相关。例如,壳核接受来自感觉—运动皮层的输入后,经背侧苍白球接替将一部分输出送到丘脑腹前核,而腹侧纹状体接受来自异型皮层和异型皮层周围区的输入后,经腹侧苍白球投射到丘脑背内侧核。

基底神经节具有重要的运动功能,对这个经典看法很少会有争议。但有人提出,基底神经节的腹侧部分和其背侧部分相比较,与情绪性和动机性刺激所引起的运动更加密切。因为腹侧纹状体苍白球系统主要接受来自异型皮层和异型皮层周围区、额颞联合区以及杏仁体等的传入。尽管以上的观点具有吸引力,但是情况可能相当复杂。通常包括在腹侧纹状体的一些部位,尤其伏隔核内侧部和嗅结节,与传统的基底神经节回路本身就不怎么相关。比如,伏隔核的尾内侧部有纤维投射到下丘脑和脑干的尾部,但是背侧纹状体没有纤维投射到这些结构。

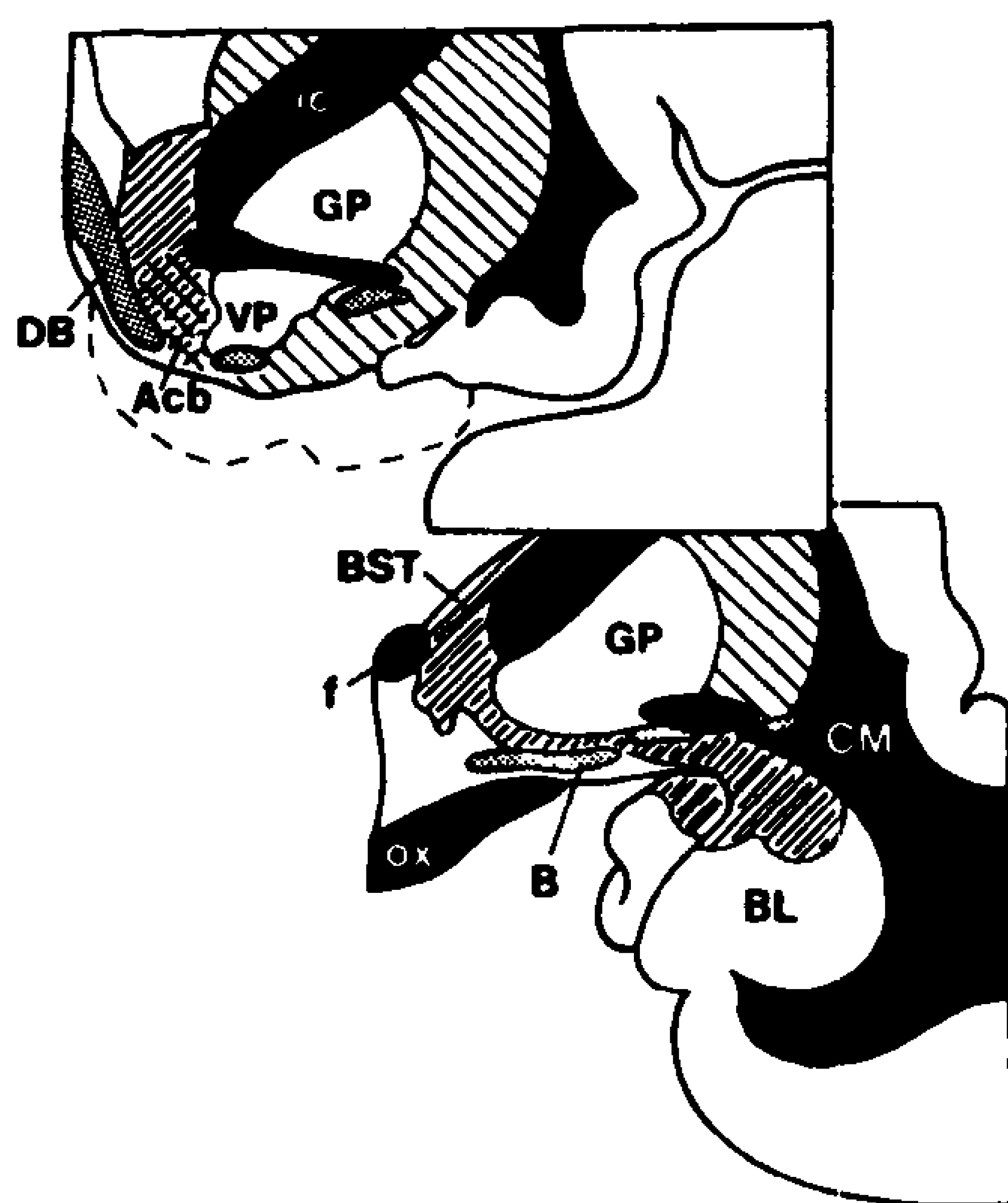


图 2 纹状体(\\\\)、苍白球(GP + VP)、扩展的杏仁体(////)和巨细胞性向皮层系统(点描)之间关系的图解。注意扩展的杏仁体包括中央内侧杏仁核(CM)、无名质的豆状核下部和终纹床核(BST),但不包括基底外侧杏仁复合体(BL)的成分。后者最主要的特征是具有许多皮层样性质。扩展的杏仁体在内侧伏隔核区(交叉线阴影区)与腹侧纹状体苍白球系统相混杂。巨细胞性向皮层系统与纹状体苍白球系统和扩展的杏仁体系统都有密切关系。Acb = 伏隔核;B = Meynert 基底核;BL = 基底外侧杏仁体;BST = 终纹床核;CM = 中央内侧杏仁核;DB = 斜角带;f = 穹窿;GP = 苍白球;ic = 内囊;ox = 视交叉;VP = 腹侧苍白球。

此外,伏隔核的尾内侧部比纹状体的其他部分,且有更高的去甲肾上腺素含量和更密集的多种神经肽(如胆囊收缩素、血管紧张素、神经降压素和生长抑素)的免疫染色。在这些方面,伏隔核内侧部类似于扩展的杏仁体,并且还在终纹床核的嘴部与杏仁体直接相延续。总而言之,伏隔核内侧部可以想象为腹侧纹状体苍白球系统和扩展的杏仁体相混杂的一个区域(见图 2 交叉线阴影区)。然而,仍不清楚这两个系统是否在伏隔核内侧部和嗅结节内侧部发生相互作用,回答这个问题本身就是一个极大的挑战。

扩展的杏仁体

杏仁体位于侧脑室下角前方,海马旁回钩的深面。有临床和实验的证据支持杏仁体参与情绪、记忆、精神内分泌和自主性等功能。至于杏仁体的各个不同部分以何种程度以及怎样参与这些非常复杂的功能,还知道得不多。然而,正如基底神经节那样,最近对杏仁体各个核团的组织化学及其相互的解剖关系研究已取得巨大的进展。看来已经到了一个新时期,用更为合理的方法对这个巨大的前脑结构进行实验和功能的研究。

一个比较有用的概念是,杏仁体可以分成"嗅杏仁核"、"中央核群"、"内侧核群"和"基底外侧核群"。应该强调,中央和内侧杏仁核群不仅仅沿着终纹而且经无名质的豆状核下部延伸到终纹床核,而后者又与中央内侧杏仁体直接相连。为此,本文将杏仁体的中央核群和内侧核群合称"中央内侧核群",并强调杏仁体分为中央内侧核群和基底外侧核群两大部分。人脑中基底外侧核群得到特别的发展,和大脑皮层有许多共同的特征。尽管没有分层,但它的细胞形态、组织化学和神经回路的特征,与相邻的大脑皮层细胞非常相似。像其他的大脑皮层一样,它们主要的皮层下传出就是直接投射到基底神经节。由此启发我们将杏仁体的基底外侧核群称为多型"皮层样"加工区(multimodal "cortical-like" processing area)。

然而与基底外侧核群相比,杏仁体中央内侧核群不同于大脑皮层,而且没有重要的纤维投射到纹状体,但它与下丘脑的自主性和神经内分泌性核团紧密相联。中央杏仁核群还有重要的纤维投射到脑干的自主性和躯体运动性诸中枢。为了简便起见,我们将中央核群和内侧核群所组成的一个大单位,包括它们经无名质的豆状核下部延伸到终纹床核的部分,统称"扩展的杏仁体"。但必须指出,基底外侧杏仁核群并不包括在"扩展的杏仁体"之内。

假如把伏隔核内侧部和嗅结节也列入"扩展的杏仁体"之内,那么这些结构,连同终纹床核、无名质的豆状核下部以及中央内侧核群组成基底前脑的一个相当大的结构单位,是前脑中继大脑皮层和纹状体苍白球系统之后的第三个大结构。依据它的构成部分和解剖上的输入联系,这个大结构单位(即扩展的杏仁体)对于动机和记忆以及有关的心身和精神内分泌表现来说是极为重要的。尽管我们并不想忽视中央核群和内侧核群之间存在的重要差异,但在讨论中我们着重于这个大的结构单位总的组织化学和联系模式。

扩展的杏仁体接受来自边缘叶、眶前回和岛叶皮层的传入,同时接受基底外侧核群的大量投射纤维。和基底外核群不同的是,扩展的杏仁体与下丘脑的各种神经内分泌性和自主性区域存在广泛的相

互联系。扩展的杏仁体另一个独特的特征是直接发出纤维投射到神经内分泌性、内脏运动性以及躯体运动性中枢,包括颈部脊髓。这个相当大的系统看来非常适合于用来研究外在和内在事件的生物学意义以及如何去影响有关的心身和精神内分泌性效应。正是因为这些关系促使 Paul MacLean 将内侧颞叶列为边缘系统的一个关键组成部分。

最后,扩展的杏仁体(尤其中央杏仁核群)有重要纤维投射到巨细胞性向皮层细胞复合体(magnocellular corticopetal cell complex)(见下)。在后一个结构中的细胞对具有动机性质的外部刺激尤为敏感。由此,我们相信扩展的杏仁体(可能包括伏隔核和嗅结节内侧部)是这种型式输入的关键组成部分。扩展的杏仁体的输出经巨细胞性复合体广泛向大脑皮层投射,是动机状态影响认知功能的解剖学基础。

至于扩展的杏仁体在神经精神性疾病上的重要性,有必要强调,这个部位包括伏隔核内侧部和嗅结节,是抗精神药物的一个潜在作用位点,其中许多药物都是多巴胺颉颃剂。它还包括去甲肾上腺素、缩胆囊肽、神经降压素、生长抑素以及血管加压素等密集的末梢区,这不过是扩展的杏仁体各个亚区中所发现的许多神经递质中的一小部分。

巨细胞性向皮层细胞复合体

众所周知,Meynert 基底核这个名词是指基底前脑中向大脑皮层提供主要的胆碱能神经支配的向皮层细胞核团。然而有许多非胆碱能向皮层细胞混杂在胆碱能细胞一起。为此,我们选择"基底前脑巨细胞性向皮层系统"而不用"基底前脑胆碱能系统"作为上述结构的命名。至今在非胆碱能向皮层细胞中发现有 GABA 和生长抑素。

向皮层细胞复合体的起源细胞分散在一个明显超出无名质界限的区域。这些神经元核团向整个皮层环周结构(包括海马、基底外侧杏仁复合体和嗅结节)提供十分重要的和广泛的输入联系,形成一个多少有点连续的细胞功能柱,从前脑嘴部的隔核-斜角带区延伸到苍白球的尾部,并横穿几个传统明确的核团区。这些向皮层细胞的输入联系,在一定程度上取决于细胞所处的特定区域。例如,在无名质的下连合区,向皮层细胞混杂在腹侧纹状体苍白球系统中,而且初步研究提示纹状体有纤维投射到腹侧苍白球内的胆碱能向皮层细胞。上面已提及扩展的杏仁体有重要纤维投射到向皮层复合体。实际上,在无名质的豆状核下部,同时有向皮层细胞核团和扩展的杏仁体组成部分的广泛分布,表明在这两个结构之间有着密切的联系。已观察到皮层和脑干有纤维投射到巨细胞性向皮层细胞核群,但它们的功能意义至今了解很少,有些还有待直接证明。巨细胞性复合体的特点是发出纤维向皮层投射,然而目前有证据表明,基底前脑的这些细胞也投射到丘脑背内侧核和网状核。因此,这些细胞核群对直接或间接调节大脑皮层功能有一定的地位。

丘脑背内侧核和基底前脑

基底前脑结构一般都有传出纤维到丘脑背内侧核,记住这个特点是很重要的。这些投射不仅来源于基底前脑的巨细胞性复合体,也来源于腹侧苍白球和扩展的杏仁体。此外,终脑的额、颞叶皮层区包括基底外侧杏仁核也有纤维投射到丘脑背内侧核,腹侧苍白球投射到丘脑背内侧核的纤维尤为密集。支配腹侧苍白球的腹侧纹状体(即伏隔核和嗅结节)本身,接受来自终脑的海马结构和基底外侧杏仁核的传入联系。由于海马、杏仁体和丘脑背内侧核都被认为在遗忘症中起一定的作用,所以研究腹侧纹状体苍白球系统对认知功能的影响是很有意义的。

结论

尽管对许多前脑区的解剖组织构造的认识仍相当简略,但无名质的划分正在逐渐明确。实际上,无名质的很大部分看来可归属于邻近的已知解剖结构系统。这种新观点很有可能最终淘汰"无名质"这个术语。更为重要的是,许多神经系统疾病,诸如阿尔茨海默病、精神分裂症和帕金森病几乎都毫无疑问地涉及到本文所讨论的解剖系统。因此,对基底前脑的系统解剖学的重新认识将会提供一个较为合理的研究方向,以便发现这些退行性疾病的病因和治疗方法。

参考文献

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9:357 - 381

Alheid GF, Heimer L (1988): New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders; the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 27:1 - 39

de Olmos J, Alheid GF, Beltramino CA (1985): Amygdala. In: *The Rat Nervous System*, Paxinos G, ed. Sydney Australia: pp 223 - 334. Academic Press

Rolls ET, Williams GV (1987): Sensory and movement-related neuronal activity in different regions of

the primate striatum. In: *Basal Ganglia and Behavior: Sensory Aspects of Motor Functioning*. Schneider JS, Lidsky T, eds. Toronto: Hans Huber Publishers

Richardson RT, Mitchell SJ, Baker FH, DeLong MR (1988): Responses of nucleus basalis of Meynert neurons in behaving monkeys. In *Cellular Mechanisms of Conditioning and Behavioral Plasticity*. Woody CD, Alkon DL, McGaugh JL, eds. New York: Plenum Press, pp 161 - 173

Saper CB (1987): Diffuse cortical projection systems: anatomical organization and role in cortical function. In: *Handbook of physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Vol 5, Part 1. Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, eds. Bethesda, Md: American Physiological Society, pp 169 - 210

Swerdlow NR, Koob GF (1987): Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. In: *Behavioral and Brain Sciences*, Vol 10. Cambridge: Cambridge University Press, pp 197 - 245.

Zaborszky, L, (1989): Afferent connections of the forebrain cholinergic projection neurons with special reference to monoaminergic and cholinergic synaptic transmission. Frotscher M, Misgeld U, eds. Birkhäuser (in press)

Lennart Heimer, George F. Alheid,
Laszlo Zaborszky
杨亚安 译 周先举 校

梦魇,夜惊

几个世纪以来,人们一直着迷于出现在夜间的不随意的、无法控制的焦虑发作现象。弗洛伊德的传记作者 Ernest Jones 就是首先注意到存在两种根本不同发作类型的人之一。一种是指一系列能清楚回忆的梦境变得越来越恐怖以致觉醒;另一种是指从熟睡中惊醒的突然惊恐发作,没有主观可回忆细节的梦。后来发现,这两种类型不仅在心理学上而且在生物学上都是根本不同的(表 1)。不幸的是,人们在这两种类型中都用了"梦魇"(nightmare)这一术语。然而它的语义起源(源于日耳曼语 *mar*,意为恶魔)说明它应仅限指"夜惊"(sleep terror),或称"梦魇发作"(incubus attack。由意大利语 *incubus* 而来,意为恶魔,源于拉丁语 *in* 即上面,*cubare* 即压——压着的恶魔)。这两种不同的发作类型最为确切地应分别称为恶梦(terrifying dream)和夜惊(sleep terror)。出现于儿童的夜惊,其同义词为"pavor nocturnus"(源于拉丁语 *pavor*,即惊吓,*nocturnus*,即夜晚)。恶梦和夜惊必须与鉴别诊断中提及的其他少见睡眠障碍区别开来。

恶梦(焦虑梦境,REM 梦魇)

临床表现 一般发生于后半夜,患者从一定程度的焦虑状态中惊醒,通常对一段由非恐怖性到恐怖性发展而来的或多或少延续的梦境有清晰的回忆。显而易见,是恐怖情景本身唤醒了做梦者(如被火车碾过,从悬崖上摔下去),而其极少真正由此受到伤害。一旦醒来,神志渐清,能轻而易举地予以回忆。在中世纪,梦和恶梦普遍被认为是由诸如超自然生物的外界因素造成的,如图 1 说明。恶梦还可分为三个亚型:再发性恶梦主题,急性创伤后型(严重创伤或威胁后),慢性创伤后型(急性型治疗后)。

表 1 恶梦与夜惊的比较

	恶 梦	夜 惊
发生状态	REM 睡眠期	SWS 觉醒期
状态稳定性	稳定(REM 期)	变化
昼夜节律方面	后半夜	前半夜
前驱的不自主活动	有	无
强烈行为性唤醒	少见	常见
心率增快	轻度	显著
呼吸频率增快	轻度	显著
肌张力增高	轻至中度	显著
精神紊乱	极轻	明显
记忆问题	少见	明显
麻痹	张力降低	张力增高
回忆性精神活动	梦样状态	单一景象
焦虑程度	轻至中度	强烈
遗传因素	极小	重要

病理生理学 恶梦出现于快速眼动(REM)睡眠期(见图 2)。后者较平时更漫长、零碎和强烈(眼动增多,抽动和心跳呼吸不规则)。患者在觉醒前的睡眠中心跳、呼吸频率加快,支持了发作出现于

REM睡眠期的观点。从REM期觉醒很少造成明显的精神紊乱和记忆问题,而且觉醒也确实可以终止恶梦。做梦者一旦唤醒,尽管焦虑,但神志清醒,并能清楚回忆恶梦中的恐怖细节。简而言之,恶梦具有状态依赖性(state dependent),而夜惊则出现状态依赖性的改变。

病因学 任何有意识或无意识的强烈焦虑都可导致恶梦,甚至可继发于延长或加强REM睡眠的非心理因素。睡眠-觉醒的昼夜节律性异常,如倒班和时差反应,可造成REM周期提前、延长和增强。停服REM抑制性药物(如三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂)和一些改变胆碱能/肾上腺能平衡的药物,如利血平、β-肾上腺能阻断剂(如心得安)、L-多巴和抗胆碱酯酶均可造成恶梦。遗传因素不起什么作用,即使有也很小。



图1 被梦境折磨的人。取材于Raphael(1483-1520)油画的一幅16世纪版画,体现了中世纪时认为梦由诸如超自然生物的外界因素造成的观点。此画中恶魔正鞭打睡眠者。现有证据表明,虽然梦的内容可受诸如声响或室温改变等外界刺激影响,但梦是受主要位于脑干的大脑睡眠调节结构控制的。

治疗 应尽可能针对病因治疗。素因性药物应缓慢撤除。建立稳定规律的睡眠及起床时间。短期减少发作可用减少REM睡眠的药物,如三环类抗抑郁药。长期减除恐惧需经一般或深入的心理治疗。由于病人常常极易受暗示影响,一般性心理治疗就包括简单暗示和(或)催眠。各种形式深入的心理治疗是适用的,包括心理分析。

夜惊

临床表现 夜惊可见于任何年龄和性别,以4~9岁男孩最常见,通常发生于前半夜。睡眠者从深睡中突然惊醒,惊恐万状,发出令人毛骨悚然的尖叫,往往在数分钟甚至数十分钟内无法使其平静。发作后,患者常回忆有明显心悸,呼吸和活动困难(常描述成"被闭锁",不同于一些REM睡眠恶梦的张力降低性麻痹),没有前驱或相伴的精神活动,或仅记得单一的景象(而非进展的梦境)。在可记起的情景中常包括呼吸窘迫,如同一堆磐石压在胸口。因此在中世纪时,夜惊常被解释为是由一些重物,通常是个恶魔坐在睡眠者的胸口造成的。于是就有了同义词"压着的恶魔",并在Fussli(Fuseli)的油画《梦魇》中作了清楚的诠释,见图3。在罕见的情况下,夜惊可直接发展为梦游发作,而没有任何发作间的觉醒。

病理生理学 夜惊出现于从慢波睡眠(SWS)中突然强烈地觉醒时(图2)。睡眠中没有前驱的自主活动,先前的心跳和呼吸频率实际上是低的,而觉醒过程极为强烈,其机制尚不清楚。它包括脑电图(EEG)上极为突然的同步化、肌张力增高、皮肤抵抗力下降(出汗)、呼吸急促和心率显著增快,常为平时的两倍。患者觉醒时表现出强烈的精神紊乱,难以记起发作时和刚结束后的情景。夜惊之所以被认为是"觉醒障碍"有三个主要原因:第一,在易感者中,它可因在睡眠第一阶段SWS期的简单被迫唤醒而激发。显然,唤醒本身是不正常的,并且无需前驱的偶然精神活动即足以产生发作。第二,许多其他唤醒因素可促使发作,包括其他环境刺激(如砰地关门),内在刺激(如胃收缩),进入REM状态前的非REM(NREM)睡眠周期结束时内在固有的正常周期性觉醒,以及睡眠中也可能存在(不能回忆)的精神活动。第三,有迹象表明,有与发作无关的比正常更频繁的微小唤醒(microarousal)和更强烈的自主不稳定性,即一种类型的改变可能诱发夜惊。出现于深度SWS睡眠的夜惊的独特发作很可能是因为从这一状态中完全觉醒体现了人体正常感受的警戒(活动)水平发生了最大改变。夜惊的觉醒过程异常迅速和强烈,提示状态改变的速度和程度才是重要因素,而不是像恶梦那样的状态内的改变。

病因学 遗传因素十分重要。夜惊患者梦游和睡眠酩酊(另外两种SWS觉醒障碍)的发病率高于正常。此三种疾病的家族史亦增多。发作尚可见于

纯合子双胎。一次特别发作的诱发因素包括任何可加深睡眠的原因,如睡眠剥夺、镇静剂和催眠药、过度锻炼或轻度脑外伤以及白天的应激。在睡眠实验室研究时,夜惊的发生率下降。

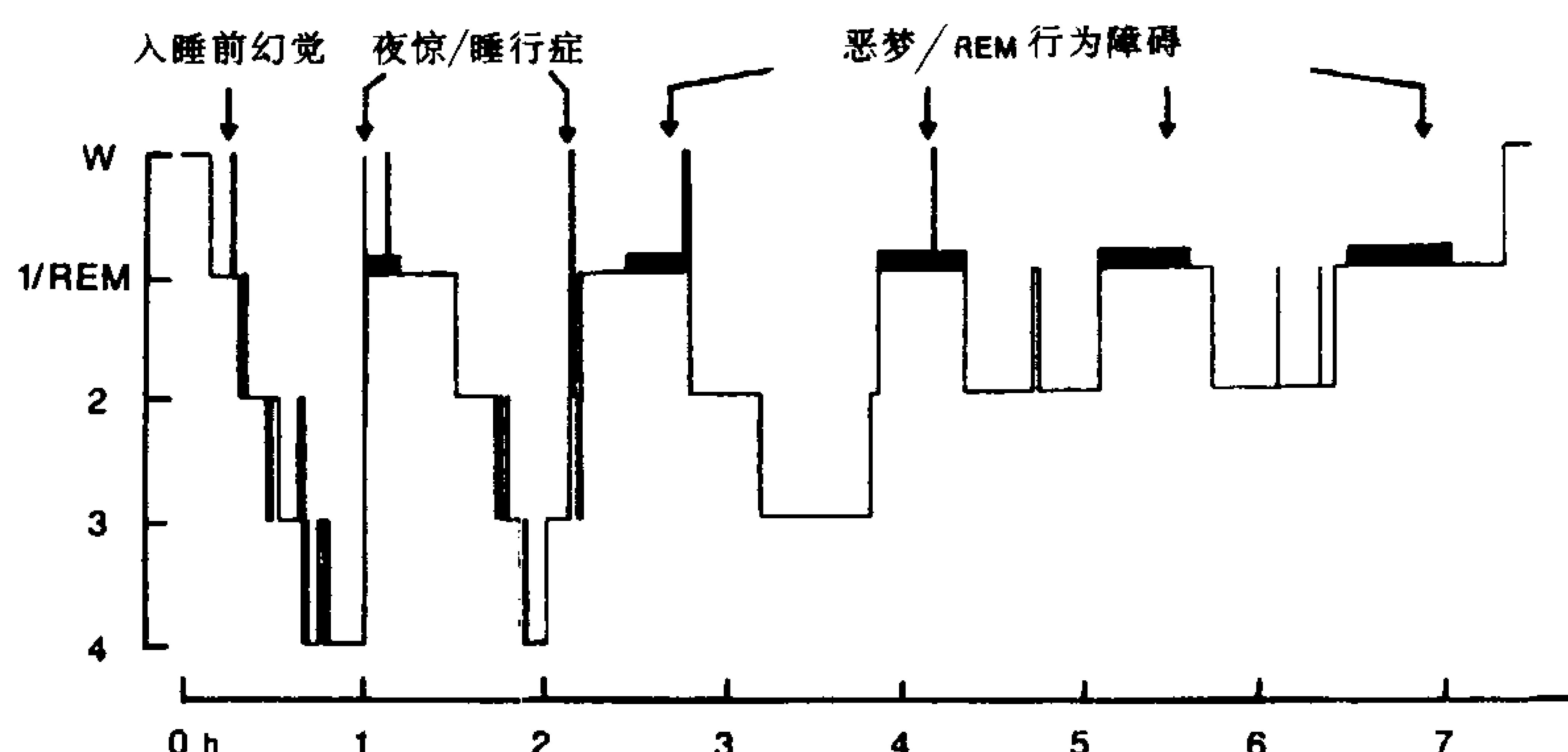


图 2 该图表示一个正常年轻人夜眠7h的典型过程,表明所述睡眠障碍通常出现的时间。入睡前惊恐幻觉主要出现在开始的朦胧1期,夜惊和睡眠酩酊是在从第一或第二睡眠周期末的4期中突然觉醒时出现,恶梦和REM 行为障碍出现于夜眠结束前的 REM 睡眠中。

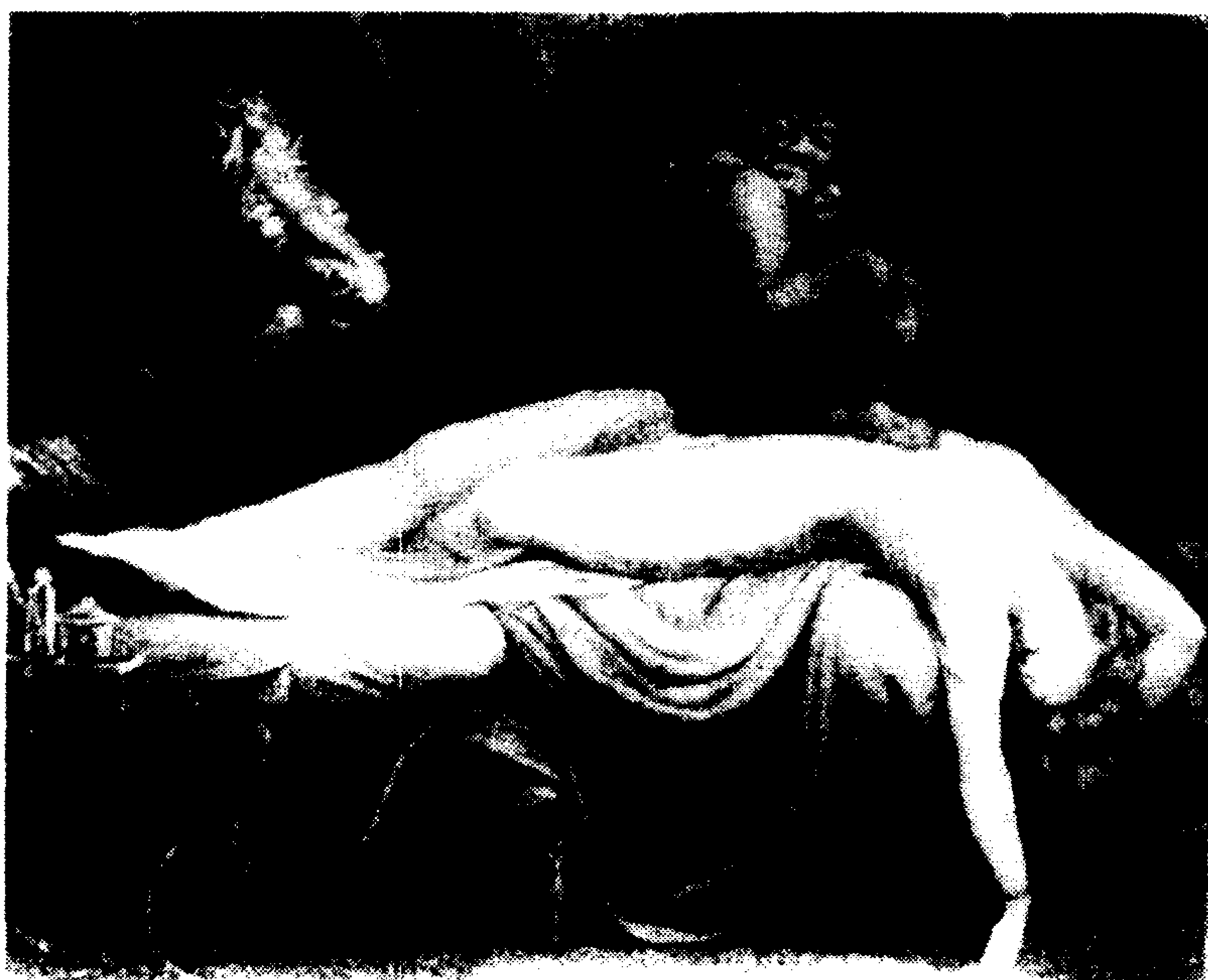


图 3 梦魇。由著名瑞士画家、William Blake 的朋友 Johann Heinrich Fussli (Henri Fuseli, 1741 - 1825)创作。魔鬼坐在睡眠者胸腹部妨碍其呼吸,母马隐蔽于后,斜眼相视,两者均源于古日耳曼语 *mar*,意思是恶魔。该词是现代词 *Nachtmar*(德文),*nightmare* 和 *mare* 的起源。

治疗 夜惊患者应避免所提及的诱发因素,特别是睡眠剥夺。儿童的发作通常随年龄增长而消失。他们能很好调整而无需心理治疗。成人则可能有焦虑症,心理治疗或用镇静剂或抗焦虑药可能有所帮助。苯二氮草类药物如安定,就寝前服用常可抑制发作,但它们由于半衰期较长而在白天具有累积的镇静作用,因此很少用于长期治疗。

鉴别诊断

惊恐性入睡前幻觉 正常人进入 NREM 睡眠常可体验到入睡前(即开始睡眠)的单纯感觉、错觉

和只有当他们在此时醒来才能回忆到幻觉。这些主观体验偶而伴随有所谓的“睡眠抽动”，可造成觉醒而有所回忆。有些人的入睡前幻觉可变成极为纷乱的梦样状态，以致他们可能精确地描述为入睡前的惊恐幻觉。当然，这些必须和那些属于发作性睡病“四联症”（尚有睡眠发作、猝倒、睡眠麻痹）的情形相鉴别。后者实际上是以这一神经性睡眠疾病为特征的睡眠起始阶段的REM周期中产生的纷乱梦境。

睡眠相关性癫痫发作　夜间发作，只是在极罕见的情况下伴有惊恐幻觉，这可能与恶梦或夜惊的突然惊恐和自动行为相混淆。这种病人几乎总有被证实为癫痫的白天的类似发作。而且，当把电极放置于覆盖受累皮层或皮层下的区域来记录夜间发作时，通常可在EEG上显示放电。对传统抗痫药起反应并不证明是癫痫，因为此类药物除对癫痫以外常有一些其他效应。

REM睡眠行为障碍　是指人们（通常是老年人）从后半夜的REM睡眠中醒来时的情形，常常表现出白天没有的攻击行为，包括猛烈地拳打脚踢，突然跳下床，来回撞击家具和墙壁，以及其他狂暴行为。患者常可发现有主要位于脑干的神经系统病灶。在预期的REM周期中，这些人表现出所有做梦时的行为特征，没有肌张力下降。

睡眠酩酊　指晚上或白天从SWS睡眠中醒来，甚至早晨从异常深长的睡眠中醒来时的情形，常伴明显的精神紊乱和遗忘，但没有夜惊中所述的惊恐。这种发作通常被称为“睡眠酩酊”（sleep drunkenness）或显著“睡眠怠惰”（sleep inertia）。

参考文献

Broughton RJ (1968): Sleep disorders: disorders of arousal? *Science* 159:1070－1078

Fisher C, Kahn E, Edwards A, Davis DM (1974): A psychophysiological study of nightmares and sleep terrors. I. Physiological aspects of the stage 4 night terror. *J Nerv Ment Dis* 157:75－97

Gastaut H, Broughton RJ (1965): A clinical and polygraphic study of episodic phenomena in sleep: the Sakel lecture. *Rec Adv Biol Psychiatr* 7:197－221

Hartmann E (1985): *The Nightmare: The Psychology and Biology of Terrifying Dreams*. New York: Basic Books

Jones E (1931): *On the Nightmare*. London: Hogarth

Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW (1986): Chronic behavior disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9: 293－308

Roger J. Broughton

俞菁 译　陈国治 校

麻醉，神经阻滞

神经阻滞或区域麻醉可通过以下方式获得：皮下组织浸润；溶液或软膏的表面应用；特殊神经阻滞（如股神经或坐骨神经）；神经丛阻滞（如臂丛或腹腔神经丛）；脊髓、硬膜外或尾部注射；无血肢体的静脉注射。

浸润

以局麻药（通常为1%的利多卡因）作皮下组织浸润是最简单的方法，只要将溶液注射到要麻醉区域周围的皮肤和皮下组织内即可。这项技术对短而表浅的手术，如小伤口缝合最为理想。然而，如果手术范围广，则需要多路或大剂量注射局麻药，从而增加了发生毒副反应的危险性，如呼吸困难、低血压、或因过量而引起的抽搐。

表面麻醉

口腔或泌尿生殖道黏膜的表面麻醉可以通过局部应用麻醉剂获得。然后就可对病人实施一些简单的诊断或治疗措施（如喉镜、食管镜、气管镜或膀胱镜等），只引起极小的不适。常用的局麻药有可卡因、利多卡因、丁卡因和丙胺卡因。

特殊神经阻滞

局麻剂可注射在一根或一组神经周围。通常实施的神经阻滞包括对以下神经的浸润：(1) 口腔手术时下颌神经分支；(2) 产道分娩时阴部神经；(3) 手指手术时指神经；(4) 解除肋骨骨折或胸腔手术后疼痛时的肋间神经；(5) 腿部麻醉时股神经或坐骨神经。然而，要取得良好效果，必须同时阻滞四根神经（坐骨神经，股神经，股外侧皮神经，闭孔神经）。这就要求使用大剂量局麻药并作多路注射；低位脊髓麻醉更容易达到同样效果。对膝以下部位的麻醉，只需阻滞坐骨神经和股神经。

神经丛阻滞

颈丛包括支配颈、后头部、肩和臂运动和感觉的神经。腋窝内或锁骨上注射局麻药可阻滞该丛。适应做颈丛阻滞的有颈部表浅损害或囊肿切除、颈动脉内膜剥脱术和臂部手术。

对一些身患癌症,疼痛难以控制的病人通常阻滞腹内的腹腔神经丛。

脊髓麻醉

这项技术常作为身体下部手术的麻醉方式。多数成人的脊髓末端位于第一腰椎水平(L_1)。施行脊髓麻醉时,在此水平以下插入一根细针,由此注入麻醉药。最常用的是丁卡因。麻醉的水平和时程取决于药物剂量和病人体位。

脊髓麻醉通常可维持 1~4h。对疝气修复、痔切除、毛囊切除以及腿和下腹部的其他手术,它是一个有用的麻醉技术。脊髓麻醉的适应证包括病人要求、气道狭窄和可能存在的呼吸道感染。禁忌范围为年幼儿童、对此拒绝的病人、休克、皮肤脓肿、高颅内压、脊髓疾病、周围神经病、凝血病或前列腺疾病。在有头痛倾向和呼吸功能不全的病人中,脊髓麻醉也是禁忌的。列于表 1 的并发症极少发生。

表 1 脊髓麻醉的并发症

交感麻痹→低血压、心动过缓
呼吸困难→缺氧、高碳酸血症
恶心、呕吐→吸入性肺炎
躁动→意识模糊
麻醉作用消失太快,则不宜"给药"
尿潴留
头痛
神经系统障碍

硬膜外麻醉

硬膜外腔位于脊髓硬膜和椎管骨膜之间(图 1)。硬膜外麻醉可缓解分娩时的疼痛,以及缓解腿与趾再植或血管再通后的持续疼痛和血流维持。

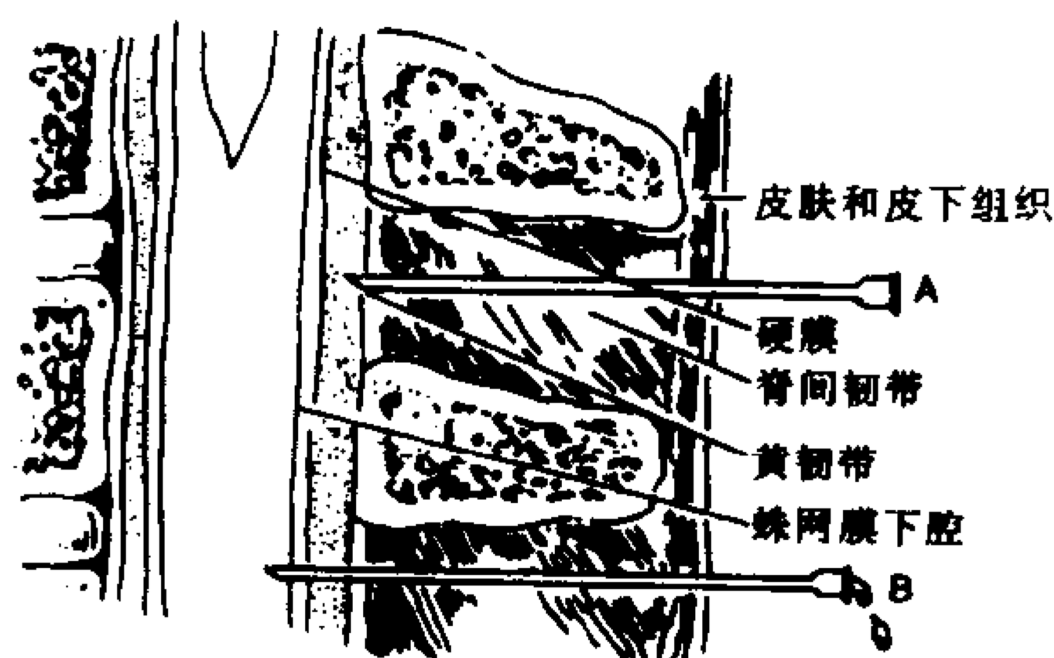


图 1 脊柱矢状面显示穿刺针位于硬膜外(A)和蛛网膜下腔(B)。

首先将一根钝性边缘的针穿入硬膜外,然后注入麻醉药(通常是丁哌卡因或卡波卡因)。如果病人需要反复注射麻醉药来持续麻醉,则可以从针内穿入一个导管,然后将针拔出。

硬膜外麻醉引起脑膜炎和神经系统后遗症的危险性较脊髓麻醉小,并且无脊髓麻醉后的头痛症状。然而,硬膜外麻醉的操作技术要求高,需要较大量的局麻药,起效缓慢。

尾部阻滞

由于需要大量的局麻药,使系统毒性的危险性增高,此项技术已很少再用来缓解分娩时的疼痛。病人取俯卧位,通过骶骨孔将麻醉药注入硬膜外。

静脉内阻滞

静脉内区域阻滞(Bier 技术)是提供臂部或腿部麻醉的一种简单而有效的方法。将静脉导管插入手背或足背,抬高肢体并用橡胶绷带包扎使其血液排出。肢体近端扎一根压脉带,并充气至收缩压以上使肢体缺血。解除绷带,通过静脉导管将 0.5% 利多卡因注入缺血肢体(臂部:30~40ml;腿部:80~100ml),肢体在压脉带以下完全麻醉。术后解除压脉带,5~10min 内感觉恢复。如果在不到 30~45min(将药物"固定"在组织的必要时间)就解除压脉带,则可能出现系统毒性。

常用的麻醉药物

常用的局麻药列于表 2,可分为酯类和酰胺类,前者在血浆内代谢,后者在肝脏代谢。

表 2 常用局麻药(按作用强度排列,括号内为最大剂量)

酯 类	酰 胺 类
普鲁卡因(600mg)	卡波卡因(300mg)
氯普鲁卡因(800mg)	利多卡因(300mg)
丁卡因(20mg)	衣铁卡因(300mg)
	丁哌卡因(75mg)

最常用的药物包括 1% 利多卡因,1% 丁卡因,3% 氯普鲁卡因,1% 卡波卡因和 0.5% 丁哌卡因。常用 0.5%~1% 的利多卡因做局麻或区域阻滞。1% 溶液的安全限度是 30~40ml。药物相关性并发症常因过敏(通常是酯类)、过量和血管内注射所致(表 3)。其治疗包括密切监护(血压、心率、心电图、血氧含量)、补充液体和必要时辅助呼吸及心脏功能。

作用机制

局麻药通过可逆性阻滞神经纤维的冲动传导起效。结果包括复合动作电位幅度进行性降低、上升速率变慢、发放阈值增高、冲动速度降低、不应期延长。这些改变直到局部电流降至升高的发放阈值以下为止。目前认为,其作用机制可能是由于跨膜钠通道的机械性阻塞而影响钠离子流入轴突,导致轴

突去极化受阻而持续处于极化状态。

表 3 局麻药过量或血管内注射可能引起的并发症

利多卡因	镇静状态、口齿含糊
普鲁卡因	低血压、口周麻木
所有药物	CNS 改变：耳鸣、异味、头晕、视物模糊、定向障碍、颤抖、抽搐、震颤、昏迷、惊厥
	心血管体征：低血压、心动过缓、PR 间期延长、QRS 波增宽
	呼吸窘迫

参考文献

Alkana RL, Malcolm RD (1982): Hyperbaric ethanol antagonism in mice: Studies on oxygen nitrogen, strain and sex. *Psychopharmacology* 77:11 - 16

Breese GR, Coyle S, Towle AC, Mueller RA, McCown TJ, Frye GD (1984): Ethanol-induced locomotor stimulation in rats after thyrotrophin-releasing hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 229:731 - 737

Lister RG, Nutt DJ (1987): Is Ro 15 - 4513 a specific alcohol antagonist? *Trends Neurosci* 10:223 - 225

Mancillas, JR, Siggins, GR, Bloom, FE (1986): Systemic ethanol: selective enhancement of responses to acetylcholine and somatostatin in hippocampus. *Science* 231:161 - 163

Olsen RW (1982): Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22:245 - 277

Suzdak P, Glowa JR, Crawley JN, Schwartz RD, Skotnick P, Paul SM (1986): A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 234:1243 - 1247

Elizabeth A. M. Frost
吕 良 译 陈国治 瑞木肇夏 校

烯醇化酶和脑特异蛋白质

蛋白质，因为它涉及细胞的许多功能过程，通常被认为是活细胞的功能分子。诸如酶、受体、生长因子及调节 DNA 的因子都属于蛋白质，它们与已分化细胞的功能性质密切有关。各种类型已分化细胞的结构及功能特性事实上是由不同的基因表达所造成。正是由于这些细胞类型特异基因产物(蛋白质)使神经细胞区别于肌肉及肝细胞。器官或细胞类型特异蛋白质的研究将为特异性细胞类型的独特功能的分子机制探索提供有用的材料。神经元是通讯细胞(接受并送出信号冲动)，能产生神经递质，而神经胶质细胞则以较为整体的方式起作用，在代谢上及结构上支持神经元的活动。

在 60 年代中期，使用当时新发展起来的蛋白质化学技术鉴定了一些脑特异蛋白质。这样的蛋白质大多酸性程度很高，被冠以没有特征的名字，如 S-100 蛋白(一种胶质细胞蛋白质)和 14 - 3 - 2 蛋白(一种神经元蛋白质)。这些可溶性脑特异抗原的功能不同，而其他一些脑蛋白质例如髓鞘碱性蛋白、神经丝蛋白，显然是用作神经元的结构蛋白质。现有蛋白质化学技术加上重组 DNA 方法使已知神经元或胶质细胞特异蛋白质的数量增加了很多。一些比较明确的脑特异或神经系统特异蛋白质列于表 1。

表 1 一些神经系统特异蛋白质举例

蛋白质	物理状态	注　解
NSE	可溶、酸性	出现在所有神经及神经内分泌细胞
S-100	可溶、酸性	出现在许多类型的胶质细胞；有钙结合活性
髓鞘碱性蛋白	髓鞘结构成分	髓鞘化轴突的成分
嗅球标志蛋白	可溶、酸性	仅出现在嗅球及鼻黏膜上皮
Thy1 抗原	与膜有关	出现在神经系统和免疫系统的多种细胞
PGP9.5	可溶	出现在神经元及神经内分泌细胞

从 14 - 3 - 2 蛋白到烯醇化酶

如同上文已经提及的 S-100 蛋白，14 - 3 - 2 蛋白最初是由 Blake Moore 在 1965 年描述的。Moore 及其同事提供间接证据显示 14 - 3 - 2 蛋白是神经元性的，而 S-100 蛋白则是胶质细胞的。随后 70 年代的工作表明 14 - 3 - 2 蛋白实际上是一种通常的糖酵解酶，即烯醇化酶，它是神经元特异形式蛋白质。这种蛋白质被重新命名为神经元特异的烯醇化

酶(NSE)。进一步发现在哺乳类脑组织有三种不同形式烯醇化酶,它们分别由两种亚基 α 及 γ 以二聚体形式组成(αα、αγ 及 γγ)。αα 型是非神经元性烯醇化酶(NNE),αγ 型则为杂合型的烯醇化酶,而 14-3-2 蛋白即是 γγ 型烯醇化酶(NSE),它的生化功能实际上已被查明。然而仍然存在的更大问题是关于神经元特异形式烯醇化酶的生理原因,即为了适合神经元能量产生的特殊需要,NSE 的独特功能是什么?这种脑蛋白质的功能虽已确定,然而迄今为止,它只是少数被搞清楚的这类蛋白质中的一种。

NSE 和 NNE 的细胞定位与发育生物学

从结构上看,α 和 γ 亚单位及由它们组成的 NSE(γγ)和 NNE(αα)有很大差异。在等电点、氨基酸构成、分子大小及最重要的免疫交叉反应等多方面,也有明显差别(见表 2)。最显著而有用的区别是在 NSE 及 NNE 之间完全没有免疫交叉性,NSE 的多克隆抗血清与 NNE 没有任何反应,反之亦然。γ 亚基的这种特性使发展定量(放免测定)及定性(免疫组化)检测各种状况下的 NSE 成为可能。通过用抗 NSE 的血清进行免疫组化染色,已确定这种蛋白质仅存在于神经组织的神经元内。在过去的 5 年里,NSE 逐渐被接受作为神经元的一个普遍标志,NSE 免疫组化成了区分神经元与胶质细胞的判别标准。

表 2　脑烯醇化酶的结构特性

特性	NNE	杂合型	NSE
亚基大小	43 500(α)	43 500(α) 39 000(γ)	39 000(γ)
相对分子质量	87 000	82 500	78 000
等电点	6.5	- - -	4.7
与抗 NNE 的反应性	+ + +	+ -	-
与抗 NSE 的反应性	-	+ -	- + +

NNE(α 亚基组成)定位于所有类型的胶质细胞内。发育生物学研究显示在不成熟未分化神经元(神经母细胞)含有 NNE;发育到一定阶段,基因开关活动,阻抑 α 亚基基因表达,而对 γ 亚基基因则脱阻抑。这一过程与神经元的突触发生紧密相联,使 NSE 成为神经分化的有用标志。因此,NSE 不仅是所有类型神经元的一个普遍功能标志,还是一个神经元分化程度的指征。这些发现,加上 NSE 在神经元细胞质中大量存在(占可溶性蛋白质总量之 0.5%~3%),说明 NSE 与其他形式烯醇化酶相比有不同的功能或调节特性,正是这些特性使其更适应神经元特殊的细胞生理活动。

NSE *的功能特性*　综上所述,NSE 仅定位于神经元,严格按发育阶段出现,强烈提示这种蛋白质可能具有特别适合于神经元细胞内环境的功能特性。为探讨 NSE 的功能特性,从 NSE 的经典酶学性质(K_m、V_{max})与 NNE(可能与肝烯醇化酶相同)比较,结果发现是相似的。然而,在多种状况下(热离散剂及卤素失活)NSE 的稳定性与其他烯醇化酶相比有很大差别。在 55℃ 热失活及尿素(3mol/L)失活实验中,NSE 的稳定性高出一个数量级。更有意思的是,NSE 能有效抵抗溴及氯盐造成的分离失活,这与其他烯醇化酶对卤素导致的失活极为敏感形成鲜明对照。

NSE 的后一特性可能使其在神经元能量代谢中起特殊的作用。由于活动的放电神经元细胞内氯可达很高水平,NSE 多半与这种相当独特的细胞内环境有关。如果不是 NSE 而是一般的烯醇化酶,可以想象在神经元强烈去极化时它可能会失活。NSE 比其他组织的烯醇化酶更稳定,别的神经元糖酵解同工酶可能也存在类似情况。虽然目前尚不清楚,但如果别的糖酵解酶也具有与 NSE 相类似的神经元特异形式,那将是很令人感兴趣的。

NSE *存在于神经内分泌细胞*　业已清楚烯醇化酶 γ 亚基也存在于各种周围神经内分泌腺中,包括肾上腺髓质、垂体、松果体、胰腺和甲状腺。这一发现确有重大意义,细致的免疫组化研究显示在这些腺体内含 γ 亚基的细胞实际上即是旁神经元,或者是 APUD(摄取胺前体并脱羧)细胞,它们均被认为是神经元的近亲。广泛的研究已经证实,在包括肺、肠及皮肤的所有 APUD 细胞均存在 NSE 亚基。这组令人感兴趣的神经内分泌细胞,最近被假定为神经系统的第三部分,称为弥散性神经内分泌系统,即 DNES。NSE 在所有这些细胞内的存在说明了这些细胞与神经元的紧密生物学关系,也为鉴定这些产生多肽的细胞提供了简便的方法(免疫组化)。

NSE 方法学在临床上的应用

现已证实,NSE 分布于神经元及神经内分泌细胞。根据这一事实有可能在多种情况下对这类蛋白质进行特殊检测。首先,使用免疫组化方法可检验 NSE 及两种类型细胞,这对于病理学家作组织及肿瘤分类极为有用。NSE 免疫染色检查现已广泛应用于鉴别神经细胞及各种类型的 APUD 瘤。

在癌症诊断方面,NSE 作为神经内分泌细胞癌变的一种指标,已被证明是有效的。现已发现在两

种神经内分泌癌——小细胞肺癌和儿科神经母细胞瘤中血清 NSE 水平增高。此两种肿瘤都富含 NSE，NSE 水平增高见于 90%以上小细胞肺癌患者及 95%以上四期神经母细胞瘤患者。在这两组患者中，血清 NSE 水平与疾病的临床过程密切相关，即随缓解而降低，随复发而增加。因此，对于这两种疾病，血清 NSE 水平在诊断上相当有用。

表 3　NSE 方法学的应用

1. 鉴定在神经组织内的神经元和胶质
2. 鉴定在周围组织内的神经内分泌细胞(DNES)
3. 作为神经分化指标
4. 作为多种神经内分泌恶性肿瘤(小细胞肺癌、神经母细胞瘤)的诊断指标
5. 作为多种 CNS 疾病(中风、变性疾病)的诊断指标

人们期望，血清或脑脊液中 NSE 水平也能作为多种神经疾病性障碍中神经细胞病变的一个指标，然而这还有待于确切的证明，可能归因于这些变性疾病进展缓慢。一些研究者在中风及颅外伤患者观察到 NSE 水平增高，从而进一步支持了上述推断，即在进展较为缓慢的神经病性疾患，NSE 水平难有显著变化。

综上所述，对于 NSE 特性的了解扩展了神经细胞生物学内容。NSE 可作为解剖学家、发育生物学家、神经内分泌学家及临床肿瘤学家的有用工具。对于神经元糖酵解同工酶特性的进一步了解，可增进对神经元能量代谢调节的认识。重组 DNA 研究方面的技术将极大地帮助我们了解和鉴定新的神经元及神经胶质蛋白。

参考文献

Marangos PJ, Schmechel DE (1987): Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neuroendocrine cells. ANN REV NEUROSCI 10:269 - 295

Paul J. Marangos
诸秉根　译　陈宜张　校

蛋白粒子和中枢神经系统变性

蛋白粒子是一类新的生物活性颗粒，被定义为“通过修饰核酸，阻止其失活的传染性蛋白质小颗粒”。许多研究提示蛋白粒子引起绵羊和山羊瘙痒症。人的克雅病(CJD)，库鲁症和 Gerstmann-Sträussler 综合征(GSS)似乎也是由蛋白粒子引起。由蛋白粒子引起的疾病曾归类为慢病毒感染，但最近证实蛋白粒子不是病毒。蛋白粒子疾病具有拖长了的潜伏期和缺乏炎症反应的特征。

新型的感染性病原体

随着传染性致病因子引起瘙痒症有关知识的积累，这些颗粒的非寻常特征逐渐被认识。放射生物学提供了大量令人振奋的资料，提示瘙痒症致病因子本质上不同于病毒。

部分纯化瘙痒症致病因子的有效方法的发展，就得到了令人信服的资料，一种蛋白质分子对于感染是必需的。而试图采用同样方法以证实瘙痒症致病因子含有核酸却都没有成功。修饰和水解核酸的 5 种方法，均没能使瘙痒症致病因子失活，而同样的方法不仅能使称为类病毒的慢感染核酸失活，也能使许多病毒失活。基于这些研究基础，引入蛋白粒子这一术语，把引起瘙痒症的感染颗粒和引起病毒性疾病的那类区别开来。

为避免对这些感染颗粒的结构抱有成见，提出了蛋白粒子三种假说性结构：(1) 蛋白质包围编码它们的核酸(一种病毒)；(2) 蛋白质包围一种小的非编码聚核苷酸；(3) 一种不含核酸的蛋白质颗粒。过去五年以来，积累了大量有关引起瘙痒症颗粒的资料。绝大部分资料被证实，且其中大部分已被广泛接受。来自许多实验室的资料使病毒引起瘙痒症的可能性变得很小。

虽然蛋白粒子和病毒都能繁殖，但它们的特性、结构和复制方式却都显示出一些本质的区别：病毒含有编码后代的核酸基因组，在其保护壳里包含大量或全部蛋白质；蛋白粒子极少或没有核酸，其蛋白 PrP(prion protein)由细胞基因编码。病毒在感染过程中引起免疫应答，而蛋白粒子则不引起。

PrP27-30 是瘙痒症蛋白粒子的成分吗?

一种快速而经济的生物测定法的发展，极大地促进了仓鼠瘙痒症致病因子的纯化并导致一种独特的糖蛋白——PrP27-30 的发现。该蛋白在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶中迁移，呈表观相对分子质量为 27 000～30 000的一条阔带(图 1)。

有八条证据证明 PrP27-30 是感染性蛋白粒子的一种成分：(1) PrP27-30 和瘙痒症致病因子共同纯化，且 PrP27-30 是纯化物中最丰富的大分子，这种共同纯化提示 PrP27-30 的分子特性和感染颗粒肯定很相似；(2) PrP27-30 的浓度和蛋白粒子滴度成正比，在正常未感染的动物，缺乏 PrP27-30 或它

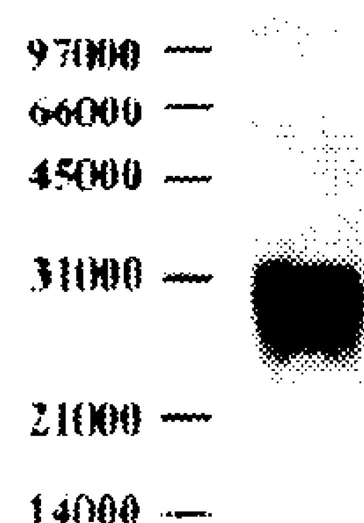


图1 瘙痒症蛋白粒子蛋白(PrP27-30)。对感染瘙痒症的金黄色仓鼠脑进行匀浆,纯化抗酶水解的 PrP 同工型。通过 SDS-PAGE 对纯化的瘙痒症蛋白粒子进行分析。用银染色对仓鼠瘙痒症蛋白粒子蛋白(PrP27-30)进行检测。数字指蛋白质相对分子质量标记。

的前体 PrP^{SC};(3) PrP27-30 的变性、水解和选择性修饰导致蛋白粒子的滴度降低,由蛋白酶催化的 PrP27-30 水解的特异动力学也提示与瘙痒症致病因子滴度减少相关;(4) 小鼠 PrP 的基因(*Prn - p*)和控制瘙痒症潜伏期的基因(*Prn-i*)相连,拖长了的潜伏期既是瘙痒症也是 CJD 的主要特征,通过发现 PrP 氨基酸序列和瘙痒症潜伏期相关,在瘙痒症发病机制中 PrP 的突出作用更加令人信服;(5) PrP27-30 和瘙痒症感染性共存的形式有多种——膜结构、杆状物、球形颗粒、去垢剂-脂质-蛋白质复合物(detergent-lipid-protein complex, DLPC)以及脂质体,这些极不相同的形态结构都含有 PrP27-30 和高的蛋白粒子滴度;(6) 瘙痒症或 CJD 蛋白粒子蛋白仅在患有传染性神经变性疾病的动物和人体组织中发现,在其他疾病却没有发现,如鼠系统性淀粉样变性或人阿尔茨海默病、缺氧性脑病或非神经病学的疾病;(7) 使培养的鼠成神经细胞瘤细胞感染瘙痒症和 CJD 蛋白粒子,瘙痒症感染细胞克隆发现产生 PrP^{SC},而无感染性的克隆则缺乏 PrP^{SC};(8) 抗 PrP27-30 抗血清能中和 DPLC 中的瘙痒症感染性。

蛋白粒子蛋白同工型和基因

测定了 PrP27-30 的 N 末端氨基酸序列,与这部分序列对应的寡核苷酸被合成并用来证实 PrP 的 cDNA。通过对 PrP 的 cDNA 的 Southern 印迹揭示,在正常和瘙痒症的仓鼠脑 DNA 中具相同限制型的单一个拷贝基因。出乎意料的是,在正常和瘙痒症感染仓鼠脑中,mRNA 具相似的水平。

在正常和瘙痒症感染的脑中,用抗 PrP 抗血清测出表观相对分子质量为 33000~35000 的蛋白质。在正常细胞,PrP 的基因产物 PrP^{C} 对蛋白酶的消化很敏感。与之相反,瘙痒症同工型 PrP^{SC}对蛋白酶具抵抗性,蛋白酶 K 消化 PrP^{SC}产生 PrP27-30。PrP^{C} 和 PrP^{SC}都是膜蛋白,但用去垢剂提取,PrP^{C} 是可溶的,而 PrP^{SC}聚合成淀粉样杆状物,通过离心可使这两种同工型分离。

PrP^{C} 的发现有助于解释在研究瘙痒症和 CJD 最令人不解的一个问题。PrP^{C} 可以说明对致死的"慢感染"缺乏免疫应答,使宿主忍受异常的 PrP 同工型(PrP^{SC})。提高 PrP27-30 抗体的困难至少部分是由于 PrP^{C} 诱导的耐受性。

仓鼠 PrP 的基因组织结构已被阐明,整个开放阅读框或蛋白质编码区都包含在单一的外显子里(图 2)。PrP 的基因 5'末端含有多个起始位点,富含 G 和 C。在瘙痒症 PrP 的基因中未发现重排。大约 10kb 的内含子把外显子 I 和 II 分开。

既然 PrP 的基因整个编码区包含在外显子 II(图 2),多样性剪接外显子产生 PrP^{C} 和 PrP^{SC}是不可能的。因此,PrP 两种同工型似乎有同样氨基酸序列,推测这两种蛋白质的不同特性是由于转录后事件所致。

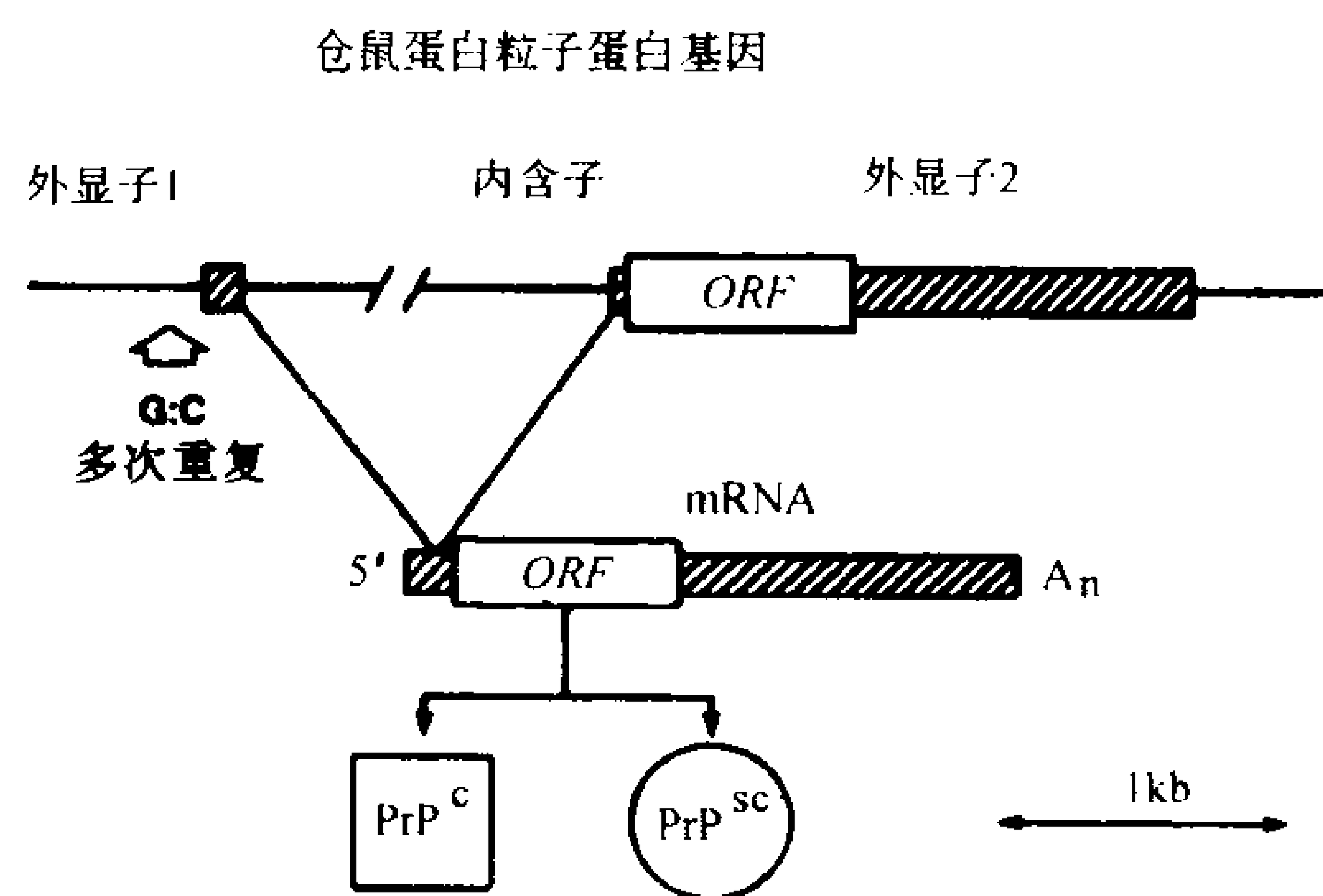


图2 仓鼠 PrP 的基因组织结构与表达。结构特征由 PrP 的基因组和 cDNA 克隆的核苷酸序列推导出。影线框表示 mRNA 非翻译区。空白框表示蛋白质编码区或开放阅读框(*ORF*)。斜线指把 5'前导序列与编码序列剩余部分连接起来的剪接过程。

蛋白粒子蛋白结构

目前,有六个 PrP 翻译后修饰的证据。第一个被证实的修饰是糖基化。PrP27-30 是一种糖蛋白,细胞的和瘙痒症 PrP 同工型都有 *N*-连接的寡糖,可以被肽酶水解移去。*N*-糖苷酶 F 消化研究提示在

其氨基酸序列天冬氨酸-X-苏氨酸两个潜在部位两种 PrP 同工型可被糖基化。至今,还没有 *O*-连接糖链的证据。两种成熟的 PrP 同工型都有两个半胱氨酸通过分子内二硫键连接起来。像 N-末端信号肽一样成熟时裂解,PrP 同工型 C-末端疏水端被移去,加上一个磷酯酰肌醇糖脂。PrP^{C} 几乎专一性地定位于培养神经细胞外表面,PrP^{SC}的结构尚待确定。

瘙痒症和 CJD 潜伏期基因

蛋白粒子研究中一个吸引人的问题涉及瘙痒症和 CJD 拖长了的潜伏期的分子机制。早期在绵羊的研究显示宿主的遗传背景能影响它们的潜伏期和对瘙痒症的敏感性。使用特定的小鼠杂交系和瘙痒症致病因子"株",确定了小鼠的遗传定位(标为 *Sinc*)。

两种基因 *Pid-l* 和 *Prn-i* 在小鼠影响蛋白粒子潜伏期,分别定位在染色体 17 和 2。*Pid-l* 定位在 H-2 复合体的 D-亚区。在实验性的瘙痒症和 CJD,较 *Pid-l* 影响更大的是 *Prn-i* 基因,它连接到编码蛋白粒子蛋白基因(Prn-p)。*Prn-i* 显性等位基因编码控制较长的潜伏期。*Prn-i* 和 *Prn-p* 基因形成蛋白粒子基因复合物(*Prn*)。*Prn-i* 和 *Prn-p* 基因除了相连外,是否分离或一致相同仍待确定。用同系小鼠研究提示 *Sinc* 和 *Prn-p* 相连,增加了 *Prn-i* 和 *Sinc* 是同一遗传位点的可能性。

在瘙痒症发病机理中 PrP 具有关键作用的最令人信服的遗传证据来自分子克隆,它显示用短瘙痒症潜伏期小鼠新西兰白色小鼠和长瘙痒症潜伏期小鼠(I/Ln mice)杂交的小鼠有明显的蛋白粒子蛋白。新西兰白色小鼠和 I/Ln 小鼠 PrP 序列比较显示,在 108 位,亮氨酸改变为苯丙氨酸,189 位苏氨酸改为缬氨酸。尽管氨基酸 189 在人、仓鼠和大多数小鼠是保守的,但 108 位不保守。所有已检测的具短的和中等的瘙痒症潜伏期小鼠,在 108 位是亮氨酸,在 189 位是苏氨酸。所有已知有长潜伏期的三种杂交系小鼠在这两个位置有不同的密码。瘙痒症潜伏期和 PrP 序列的相关,强调 PrP^{SC}在瘙痒症发病机制中有关键作用。

瘙痒症、CJD 蛋白粒子蛋白和淀粉样蛋白

通过电子显微镜证实的第一个瘙痒症特异的结构是球形颗粒,包含在瘙痒症小鼠脑的突触后外突中。在瘙痒症感染的绵羊脑和死于 CJD 病的人脑组织中也发现了相似的颗粒。一些研究者未能在感染的仓鼠脑中证实有瘙痒症相关颗粒,但也有一些研究者最近证实确有此颗粒。

在瘙痒症感染的啮齿类脑粗提物中,发现纤维状结构,通过形态学可明确地与淀粉样蛋白区别。已报道两种类型的纤维由或是两条或是四条原纤维螺旋盘绕组成,分别称为瘙痒症相关纤维(SAF、scrapie-associated fibril)I 型和 II 型。原纤维之间的空间和有规律性周期性的交叉被用来区别 SAF 和淀粉样蛋白及其他丝状的结构。不考虑 SAF 的微细结构,一些研究者选择"瘙痒症相关纤维"这个术语指定蛋白粒子蛋白淀粉样杆状物(下述)。虽然这些杆状物大部分由瘙痒症或 CJD 蛋白粒子蛋白组成,但正像原来描述的那样,SAFI 型和 II 型的成分仍待确定。

由瘙痒症感染脑制备的纯化部分,发现了直径 10～20nm、长 100～200nm 的杆状颗粒。虽然单位形态结构未能证实,但大部分杆状物有相对一致的直径和扁平的柱状结构(图 3A)。一些杆状物有一弯曲的结构,提示它们由原丝组成,但未能分辨出一致结构。在死于 CJD 的脑组织中也分离出同样的杆状颗粒(图 3B、C)。蛋白粒子杆状物异源性的形态学和缺乏一致性的亚结构,可使它们与病毒区分开。

另一方面,蛋白粒子杆状物的超微结构与许多纯化了的淀粉样蛋白不能区分开。用刚果红染料进行组织学研究,使这些相似性不仅扩大到瘙痒症感染的脑组织(淀粉样斑块可用抗 PrP27-30 的抗体染色),也扩大到蛋白粒子的纯化制备物中。另外,PrP27-30 可用高碘酸 Schiff 试剂染色,组织切片中的淀粉样斑块也容易结合这种试剂。

用抗 PrP27-30 抗体进行免疫组化研究揭示,瘙痒症感染仓鼠脑淀粉样斑块中的纤丝(直径 16nm,长至少 1500nm)由蛋白粒子蛋白组成。蛋白粒子纤丝有相对一致的直径,几乎没有狭窄之处,且具有淀粉样蛋白所有的形态学特征。除它们的长度外,蛋白粒子纤丝在超微结构上似乎与蛋白粒子纯化部分的杆状物一致(图 3A)。

PrP27-30 和瘙痒症感染性共同掺入脂质体

许多研究强调瘙痒症感染性与膜相关。去垢剂提取膜包含部分产生不同大小的感染颗粒。只是在最近,这种去垢剂诱导从一种膜形式到另一种杆状形式瘙痒症感染性的转换方式才被理解。纯化制备中的这种蛋白粒子杆状物是用去垢剂提取膜包含 PrP 产生的(图 3D)。这些观察结果支持如下假说,即杆状物是蛋白粒子的聚合体。

超声处理可将蛋白粒子杆状物的平均长度减少到 60nm,产生许多球形颗粒,但并不改变其感染性滴度(图 3E)。在非变性条件下发现杆状物解离,同时胆酸盐和磷脂酰胆碱形成 DLPC。由此产生的

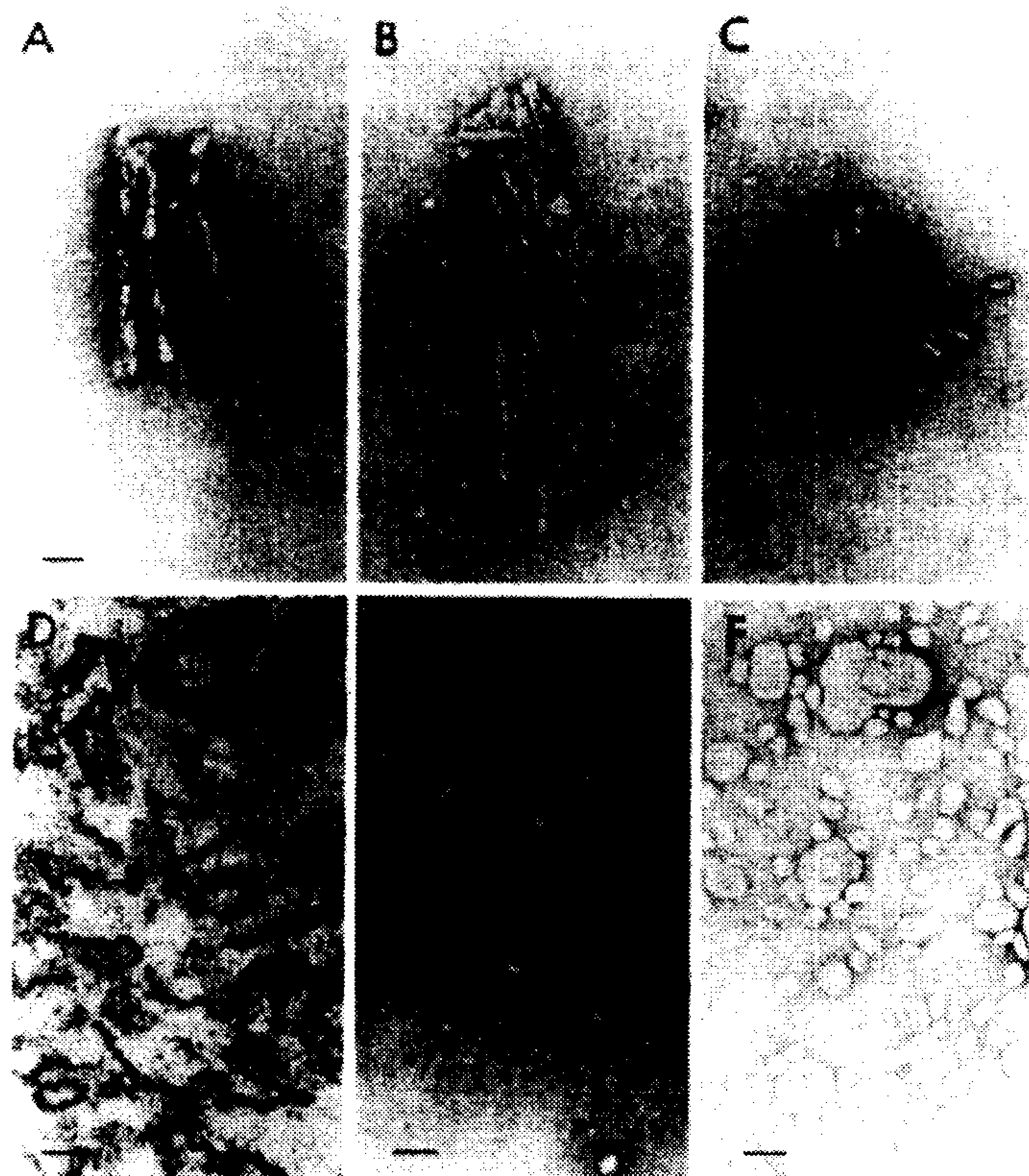


图3 仓鼠瘙痒症和人 CJD 蛋白粒子多种同工型的超微结构。A. 去垢剂提取瘙痒症感染脑细胞膜产生的纯化的蛋白粒子淀粉样杆状物。B. 和 C. 病人纯化的人 CJD 蛋白粒子杆状物，一个病人开始评估为小脑综合征，后有深度的痴呆症(B)，另一个病人开始评估为典型的快速进行性痴呆疾病(C)。D. 含有蛋白粒子的微粒体膜。E. 杆状物进一步超声处理、蔗糖梯度沉降法分离出的蛋白粒子球形颗粒。F. 传染性的蛋白粒子脂质体，所有的结构用双氧铀甲酸盐负染，在 80keV 下用 JEOL100B 电子显微镜观察。尺标 = 50nm。

DLPC，与从 DLPC 移去一种去垢剂形成的脂质体一样，常常可增加 10～15 倍瘙痒症感染性。电子显微术显示杆状物(图 3A)在脂质体的形成过程中完全被破坏(图 3F)。

寻找蛋白粒子核酸

PrP 的 cDNA 的分子克隆提供了一个高度敏感的探针，用它可以寻找具感染性蛋白粒子里的 PrP 相关核酸。在纯化了的瘙痒症蛋白粒子中未发现 PrP 有关的核酸，揭示 PrP^{SC} 不是携带在感染颗粒里的核酸编码。在过去的 20 年，许多试图显示瘙痒症致病因子感染性依赖于核酸的工作已经失败了。证实瘙痒症具有特定核酸的研究结果不能重复。

瘙痒症感染性由杆状物到 DLPC 和脂质体的转变，为寻找蛋白粒子里隐藏的核酸提供了一种新方法。用核酸酶、锌或补骨脂素处理 DLPC 和脂质体未能改变瘙痒症的感染性。紫外照射(254nm)纯化了的蛋白粒子杆状物和脂质体可产生相似的失活曲线，提示若蛋白粒子具有核酸，则对单链分子来说可能小于 5bp，而对于双链来说则小于 30～45bp 对。

一些研究者仍主张瘙痒症和 CJD 致病因子必须具有内在的核酸，而有些研究者尽管认为致病因子缺乏核酸，但仍喜欢称它们为“病毒”。另有一些研究者认为瘙痒症致病因子“株”在感染颗粒中需要核酸。瘙痒症致病因子特性的改变也有报道，但这些改变是由于瘙痒症特异核酸突变的证据没有说服力。再者，PrP 序列不同与瘙痒症潜伏期相关，且能提供一个渐成说的机制，以解释用不同瘙痒症分离物观察到的许多不稳定性。

蛋白粒子疾病发病机制

人蛋白粒子疾病描述了三种导致中枢神经系统变性的机制：慢感染、散发性疾病和遗传异常。这三种疾病能通过接种传递给实验动物。库鲁症被认为

是由于食尸这一宗教仪式专一性地通过慢感染而传播。尽管一些CJD病例能追踪到蛋白粒子的接种——注射人生长激素、角膜移植、大脑电极的植入，但绝大多数是散发的，任凭很多结果暗示瘙痒症感染绵羊是外部来源。散在的CJD，尽管可能性很小，仍有可能由在人类中无处不在的蛋白粒子所致，但这些蛋白粒子的感染效率很低。在仓鼠，口腔途径较脑内接种瘙痒症感染效率低 10^9 倍。如果缺少外部来源的任何有关分子，CJD是否通过内源性发生，仍待确定。

GSS似乎代表蛋白粒子疾病的遗传形式，尽管CJD病例中10%～15%也是有一定遗传基础。病人在50岁期间发生GSS的遗传机制不清楚。一个可能性是有一遗传位点使病人对外源蛋白粒子的感染敏感。用蛋白粒子接种后小鼠瘙痒症和CJD潜伏期的遗传控制已有详细描述。如其不然，GSS或许是由某个基因所引起，除蛋白粒子的其他成分外（假设存在的话），该基因还激活异常PrP同工型的合成。GSS病人的PrP基因是否不同于未感染家庭成员的，还不清楚。

对蛋白粒子的展望

当前蛋白粒子的研究代表将来许多变性疾病研究的一个起点。蛋白粒子蛋白的细胞起源和解释蛋白粒子复制的慢扩增机制，使这些独特大分子成为感兴趣的候选者，以探索有关生命后期发生的许多疾病。更重要的是，蛋白粒子疾病的研究强调需要了解正常细胞蛋白质是怎样转变为异常的、聚合成不溶性纤丝的同工型。尽管阿尔茨海默病和帕金森病还没有传给实验动物，但是异常蛋白质聚合物确实在阿尔茨海默病患者聚积成淀粉样蛋白，在帕金森病患者则聚积成Lewy体纤丝；至于这些聚合物在这两种疾病的发病机制中是否有作用，或仅仅是作为病理产物而积累，尚待确定。

总之，蛋白粒子的研究增加这样一个可能性，即传染的、环境的和遗传程序化的事件可能发出信号，把正常的、必需的蛋白质转变成恶性的、致死的分子。推测这种转变是由氨基酸装配成蛋白质后进行修饰所致。弄清楚蛋白粒子有助于解释一些系统性变性疾病。例如，在一些糖尿病患者的胰腺里，发现有淀粉样蛋白积累。对蛋白粒子的研究正处于初期，但抗PrP抗体和cDNA探针的应用，将在今后十年导致有关它们的分类、病因学、临床过程、发病机制和干预等方面新的信息爆炸。

参考文献

Diener TO (1987): PrP and the nature of the scrapie agent. *Cell* 49:719－721

Gajdusek DC (1977): Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru: *Science* 197:943－960

Prusiner SB (1987): Prions and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 317:1571－1581

Prusiner SB, McKinley MP, eds (1987): *Prions Novel Infectious Pathogens Causing Scrapie and Creutzfeldt-Jakob Disease*. Orlando: Academic Press

Prusiner SB (1984): Prions. *Sci Am* 251:50－59

Stanley B. Prusiner
邱 俭 译 陈宜张 校

蛋白激酶C

神经细胞同其他细胞一样，也受细胞内应答细胞外信号而形成的第二信使的调节。神经元中的离子通道能决定神经元的内在电学特性，它们易受第二信使调节。另外，神经元释放的大量神经递质、神经递质的受体及某些细胞骨架成分也易受第二信使调节。过去近八年的研究工作使人们逐渐认识到，这种由第二信使和蛋白激酶参与的调节作用是神经元得以控制动物行为长时变化的基本机制，也是神经元对行为刺激发生反应，从而改变动物行为方式的基本机制。

人们最初研究的是那些能影响离子通道，进而影响神经元兴奋性的刺激作用，这些刺激能使神经元产生cAMP，进而激活cAMP依赖的蛋白激酶。然而在过去的10年中，Nishizuka及其同事确定了另一种蛋白激酶，并把它定名为蛋白激酶C。在钙离子和磷脂酰丝氨酸存在下，蛋白激酶C可由1,2-甘油二酯激活。许多细胞在受到神经递质或激素的刺激后，都可通过水解磷酸肌醇产生出甘油二酯。当细胞暴露于佛波酯(phorbol ester)，如12－0－四癸酰佛波醇－13－乙酸酯(TPA)和佛波醇-12,13-二丁酸酯(PDBu)中时，或者是暴露于人工合成的甘油二酯，如1－油酰基－2－乙酰甘油(OAG)和1,2－二辛烯基甘油(DiC_8)中时，都能强有力地激活蛋白激酶C，这更激励人们去研究蛋白激酶C在细胞调节中的作用。

许多研究结果证明，蛋白激酶C是神经元中电压依赖和钙依赖的离子通道的重要调节物质。由于

海马中的锥体细胞在受到刺激后具有延时改变的特性,所以几个实验室的工作人员都研究了在神经系统完好无损、脑薄片及原代培养等不同状态下,佛波酯对海马锥体细胞的作用。结果发现佛波酯能降低海马锥体细胞中的钙依赖钾电流,这种钾电流在正常情况下可产生动作电位后的缓慢超极化。佛波酯引起钙依赖钾电流的降低,使得细胞在长时间去极化时能反复放电,总的来说是提高了细胞的兴奋性。这种效应与 cAMP 引起的改变很相似。佛波酯还能影响这些细胞中的其他几种离子通道,如电压依赖的氯通道。

佛波酯对海马结构的另一个、也是特别令人感兴趣的效应是,能易化突触反应电位,这种电位在许多方面很像长时程增强。蛋白激酶 C 的激活可能是诱导产生长时程增强必不可少的一步。

在其他神经元中还可观察到佛波酯及合成的甘油二酯引起的一系列不同效应。在背根神经节以及其他许多不同细胞系的神经元中,蛋白激酶 C 的激活因子可减小电压依赖的钙电流。在牛蛙交感神经节,佛波酯可减小电压依赖的 M 电流,使其对外界刺激反应的重复放电增强。

在海兔的 bag 细胞神经元中,其兴奋性的直接改变在某种程度上是受蛋白激酶 C 调控的。这些神经元通过从静止状态转变成重复放电约 30min 的状态,导致了动物生殖行为的延长。在这一自发放电过程中,动作电位中的钙离子成分增强了。通过向离体 bag 细胞神经元中加入佛波酯或合成的甘油二酯或微注射蛋白激酶 C 本身,都可模拟这种钙离子动作电位增强的现象。电压钳和斑片钳实验揭示,这种电压依赖的钙电流增强是通过去除钙通道上的一种“遮盖物”后产生的,而如果蛋白激酶 C 没被激活,就测不出这种钙通道。这种已暴露的钙通道与那种在未被激活细胞中观察到的电压依赖钙通道,在单一电导和空间分布方面都不相同。

使用佛波酯后经常观察到的一个现象是,细胞对能刺激磷酸肌醇水解的激动剂不再敏感。这种负反馈机制,理论上讲也是细胞对这种激动剂产生脱敏反应的原因。不过目前还不清楚,在正常突触活动中是否也会出现这种现象。

在突触小体、脑薄片、垂体源的细胞系和神经-肌肉制备物上做的工作显示,蛋白激酶 C 的激活因子能促进已增强的神经递质和肽类激素的分泌,而且有证据提示,这种效应不依赖细胞电兴奋性和钙内流的变化。由此可见,引起分泌颗粒胞吐外排的机制可能仅包含了对蛋白激酶 C 敏感的那一步。

除了一些蛋白激酶 C 的激活因子之外,还有一些蛋白激酶 C 的抑制因子正被用于探测蛋白激酶 C 对神经元兴奋性的影响。这些抑制因子包括异金鸡纳(isoquinaline)衍生物如 agent H7,它在体外可与 ATP 竞争酶的调节位点——甘油二酯结合位点。一种蛋白激酶 C 的蛋白抑制分子已从牛脑中纯化出来,正被用于检测蛋白激酶 C 在那些允许做细胞内注射或蛋白质分离的神经元中的作用。

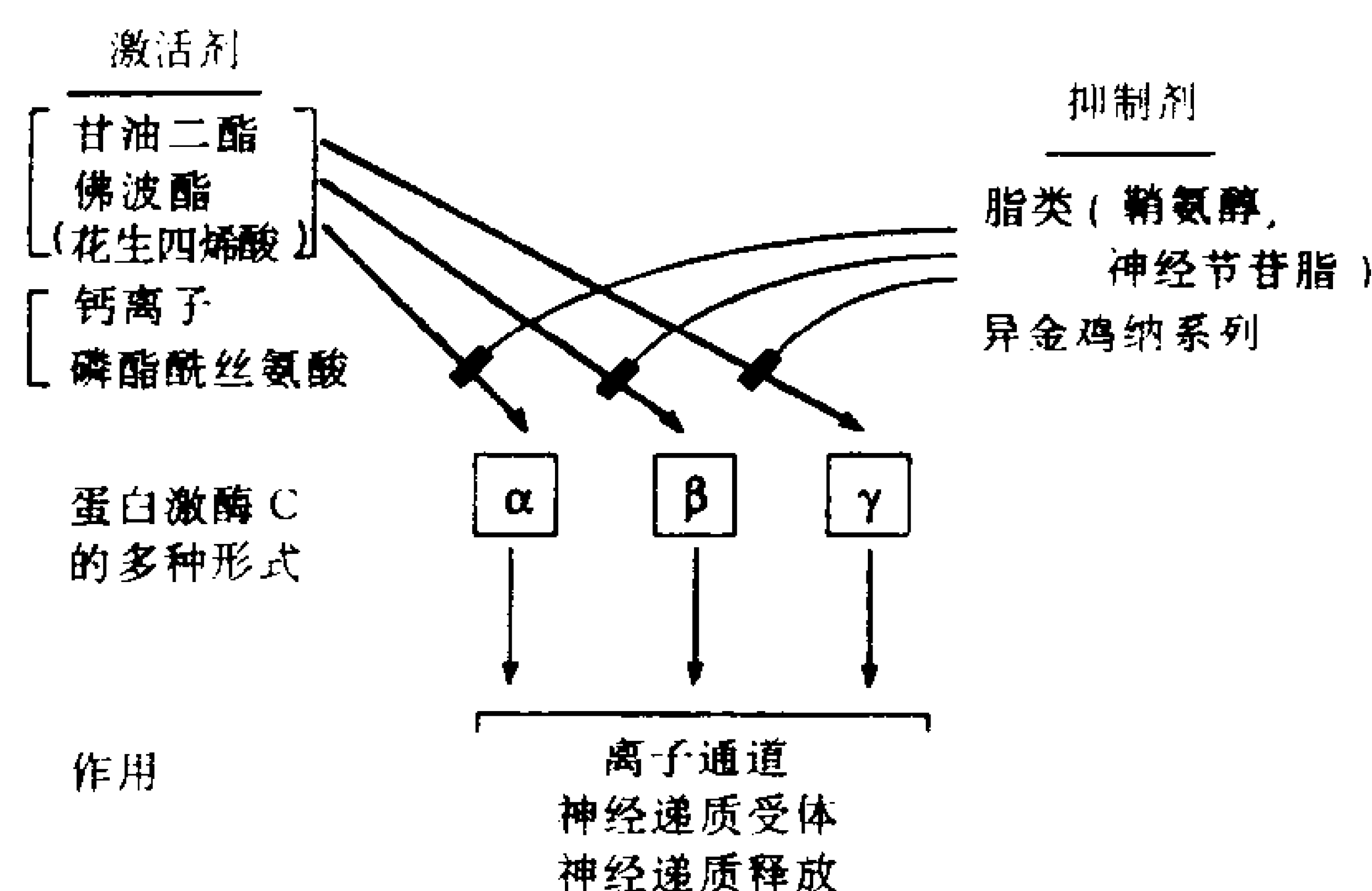


图 1　影响蛋白激酶 C 激活的主要因素

蛋白激酶 C 的分子克隆结果显示,该酶至少有 8 种不同形式,其中的两种是同一基因经 RNA 不同剪接产生的。不同的酶形式有不同的组织分布,其中 γ-蛋白激酶 C 是神经系统特异的。尽管对这些不同形式的酶的研究还处于初级阶段,但可能的情况是,这些不同形式的酶对激活因子和抑制因子的敏感性不同,其作用的底物蛋白质也不同。

已反复观察到,蛋白激酶 C 的激活因子或抑制因子在不同细胞中的作用能力实际上是不同的,这可能与不同形式的酶具有不同的特性有关。不过,上述提到的由佛波酯或相关药物(试剂)产生的作用并不都是蛋白激酶 C 的作用。将来用纯化的蛋白激酶 C 和对不同形式的酶特异的化学试剂做生理学实验,将阐明这些酶在调节神经元兴奋性中的作用。

参考文献

Hannun YA, Bell RM (1987): Mechanism of activation of protein kinase C: role of diacylglycerol and calcium second messengers. In: *Cell Calcium and the Control of Membrane Transport*, Eaton D, Mandel L, eds. New York: Rockefeller University Press

Kaczmarek LK (1986): Phorbol esters, protein phosphorylation and the regulation of neuronal ion channels. *J Exp Biol* 124: 375 – 392

Miller RJ (1986): Protein kinase C: A key regulator of neuronal excitability? *Trends in Neuroscience* 9:538 – 541

Ono Y, Kikkawa U, Ogita K, Fujii T, Kurokawa T, Asaoka Y, Sekiguchi K, Ase K, Igarashi K, Nishizuka Y (1987): Expression and properties of two types of protein kinase C: alternative splicing from a single gene. *Science* 236:1116 – 1120

Leonard K. Kaczmarek
傅红 译 陈宜张 校

智力迟缓，脆性 X 染色体

脆性 X 染色体的历史和流行

脆性 X 染色体是智力迟缓最普遍的遗传形式基础。Lubs 于 1969 年首次在两个智力迟缓的兄弟中发现了脆性 X 染色体。他们的细胞在 X 染色体远端出现不同比例的裂隙和断裂。他们的母亲是表型正常的携带者，几个智力迟缓的舅舅均带有标记 X 染色体。以后没有进一步报道类似的家族，直到 70 年代后期 Sutherland 发现，用缺乏叶酸的细胞培养基方可使标记染色体显象。此后，一些有两个或多个智力迟缓兄弟的家族陆续得以验证，其中 40% 发现有脆性 X 染色体。目前，瑞典和英国正开展一些大规模的流行病学调查。据此估计，大约每 1000 名男性中有 1 人携带脆性 X 染色体，每 700 名女性中有 1 人为携带者。由于脆性 X 染色体如此常见，故所有不明原因的智力迟缓儿童均应考虑患脆性 X 综合征的可能。

表 1 脆性 X 综合征男性患者常见体征

巨睾症	头围扩大
大耳朵	前额突出
高弓腭	颜面不对称
颜面狭窄	拇指突出
眉间距短	关节过伸
长脸型	左房室瓣脱垂

受累和非受累男性传递者的特征

与大多数诊断为其他遗传性和染色体综合征的个体相比，受累脆性 X 综合征男性通常外形正常。常见体征包括表 1 所列的大耳朵、狭长脸、高弓腭等，但常缺如。在大多数成年男性患者中通常出现 30～120ml 不等的大睾丸容量（正常平均值为 17ml），即巨睾症。受累男童作一般测试可能只有学习不能或轻度迟缓，但他们的智力水平不随年龄增长而同比提高。尽管偶有成年男性（小于 1%）可有细胞遗传学异常而无智力迟缓表现，但测试证明其中大多数显示智商为 20～50 的中至重度智力迟缓。脆性 X 染色体还可能是导致婴儿孤独症唯一最常见的特异性生物医学因素。约 10% 男性孤独症患者有脆性 X 染色体，而近 20% 患本综合征的男性有孤独症。脆性 X 综合征男性的常见特征包括没有局灶偏侧化体征的静止性中枢神经系统脑病、精细运动共济失调、活动过多、言语发育延迟、重复言语模式和表达性语言相对缺乏。约 20% 男性患者有癫痫史，通常为一过性或可被抗痫药控制。神经病理学研究提示其大脑的大体结构正常，但树突发育不全，大脑皮层的突触联系减少。目前对脆性 X 综合征尚无特异治疗。虽有人提倡叶酸疗法但尚无肯

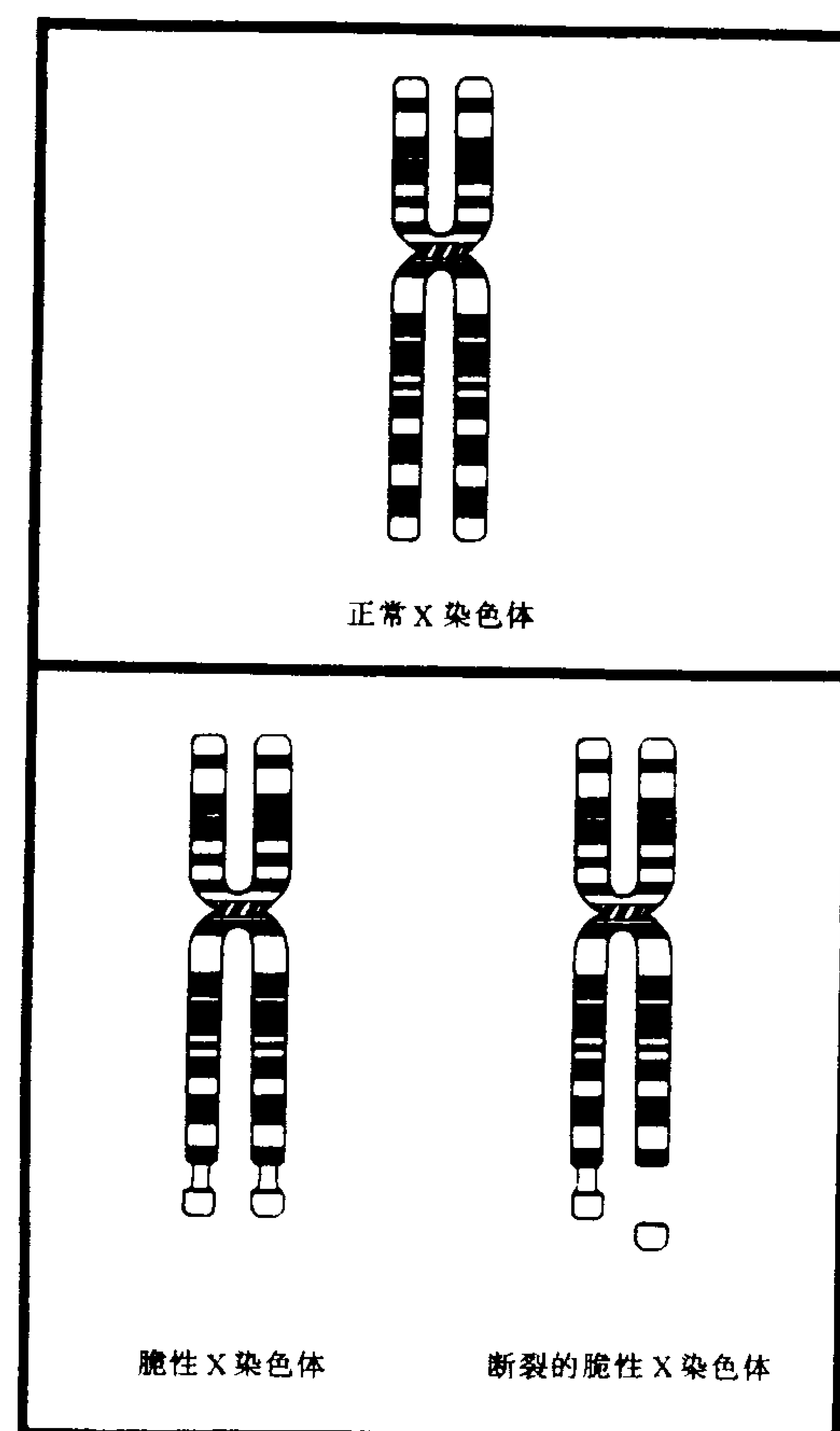


图 1 正常和脆性 X 染色体图解。脆性位点以裂隙或断裂形式出现于 $X_q27.3$ 长臂末端附近。

定疗效。用刺激性药物减轻活动过多尚可奏效。

脆性X综合征从多方面表现出独特的X连锁遗传模式。一部分家系中出现外祖父为细胞遗传学阴性、表型正常的携带者，即非外显性(nonpenetrant)。他们将脆性X染色体传递给所有的女儿，她们既无智力障碍，亦无细胞遗传学试验阳性。男性传递者的女儿的子代中，儿子中约40%呈脆性X染色体阳性及智力迟缓，10%仍呈非外显性。

女性携带者

总的说来，近56%携带者可被证实有细胞遗传学的表达和智力障碍。一个正常母亲若有两个受累儿子或一个受累儿子及一个受累兄弟，即使她细胞遗传学试验阴性亦必为携带者。然而，因为缺乏仅有一个受累男性的家族，故可认为所有生育了受累儿子的母亲事实上均为携带者。大约1/3的女性携带者存在不同程度智力障碍，其中10%为智力迟缓。近90%智力障碍的女性携带者细胞遗传学试验阳性，25%非受累携带者也显示有脆性位点。一些女性携带者的受累程度明显加重的现象与两条X染色体中一条的随机失活有关。受累女性在算术、数字广度、积木图案和物件装配方面较差，但其语词作业分增加，并可能在学业上表现出色。

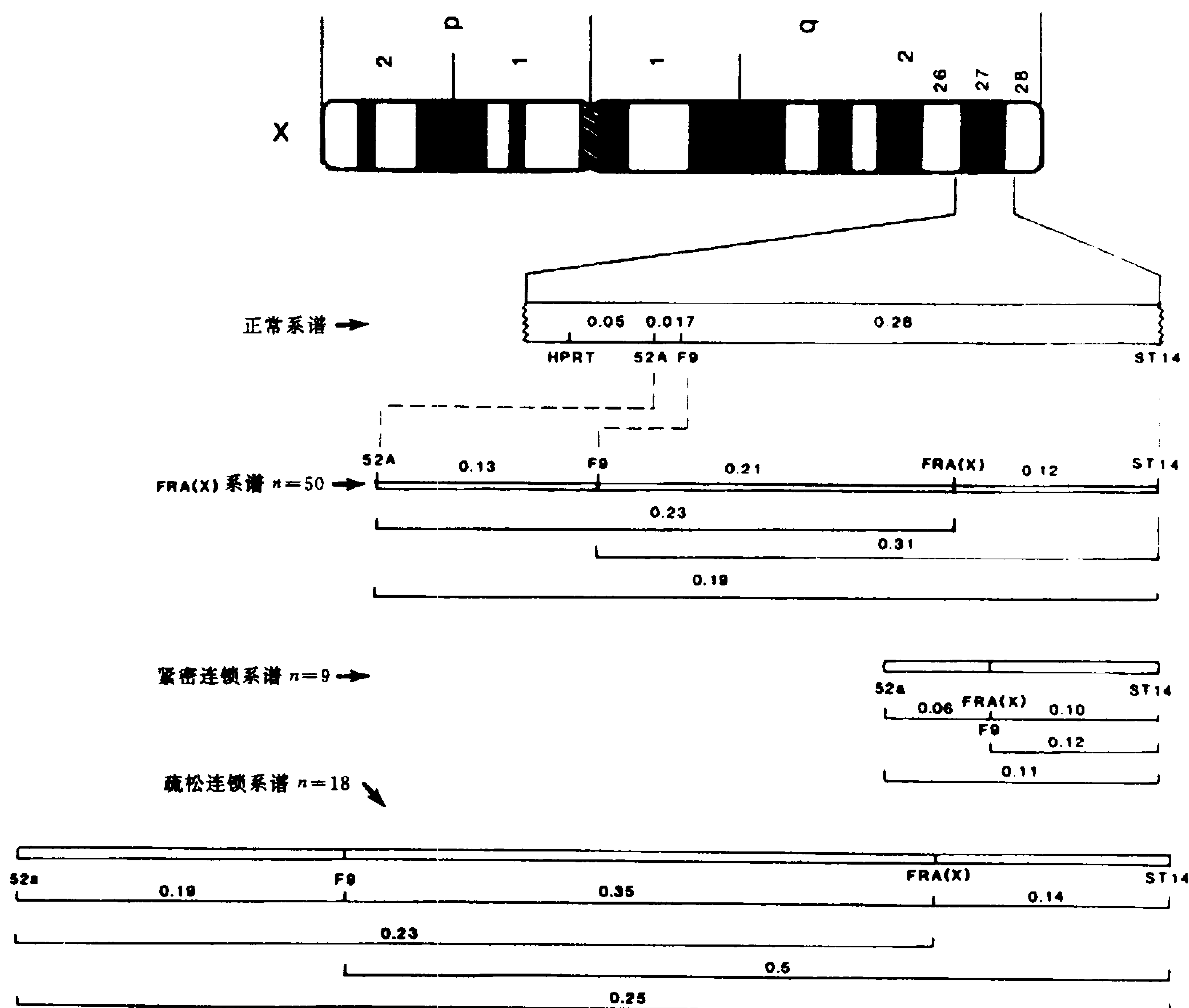


图2 X染色体远端显示了邻近探针的位置和两位点重组分数。在50例脆性X系谱中，F9与脆性X位点的平均重组分数为21%，在9例系谱中无重组，在18例系谱中重组分数为35%。在脆性X位点附近区域表现出明显的遗传连锁不均一性。

脆性X综合征的细胞遗传学

脆性X综合征男性患者的培养淋巴细胞中，20%～40%可见位于X染色体长臂末端$X_q27.3$区带的脆性位点。当细胞在诱导条件下培养时，该位点以裂隙或断裂形式出现，如图1所示。导致脆性位点表达的生化机制尚不清楚。降低DNA合成所需嘧啶前体的浓度，以5-氟脱氧尿苷(FUdR)抑制胸苷酸合成酶或在缺乏叶酸的培养基中生长均可诱导脆性

位点表达。脆性区域可能经过姐妹染色单体交换,并表现为非复制的 DNA 区域。正常男性运用体细胞杂交可在与脆性 X 综合征患者同样的座位上诱导出 5%的脆性位点表达,非外显性者为 12%,受累者为 40%。黑猩猩在这一系统中也有 1%的脆性 X 表达,因此脆性 X 位点可能是进化过程中较为古老的。

产前诊断

产前诊断包括在妊娠第 9~10 星期取绒毛膜绒毛样本和在第 16~18 星期进行羊膜穿刺。据此可在产前检测脆性 X 染色体。因为在产前样本中诱导出脆性 X 表达的技术难度很大,故其可靠性并非 100%。产前细胞遗传学评估可通过一种更为可靠的 DNA 标记分析来完成。用外周脐带血检测也已获得成功。

DNA 标记和分子模型

因为 50%女性携带者既无细胞遗传学异常又无智力障碍,故检测携带者较困难。DNA 标记检测改进了携带者和产前检测方法。几个探针被分置于邻近脆性 X 位点的 DNA 节段,如图 2 所示,其 DNA 限制性片段长度多态性可用于追踪家族中脆性 X 染色体的遗传性。运用这些方法还可以检测携带者状态。例如,如果姐姐继承得到的 DNA 标记不同于其受累的弟弟,她就可能从母亲那里继承了非脆性 X 或正常染色体,从而其成为携带者的风险率大大降低(常小于 1%)。通过对祖辈进行 DNA 标记检测可确定是非外显性的祖父还是作为携带者的祖母传递了脆性 X 突变。用邻近探针进行连锁分析发现在不同家族存在显著不同的重组率,从而证实其遗传异质性。这可能反映了不同家族在突变过程中的基本结构差异。

脆性 X 遗传的特殊性提示其可能代表了一种新型的突变形式。因为男性传递者的女儿所生后代比他们的母亲所生后代具有更 高的表达率,可见子代中的外显率明显升高。这与传统的 X 连锁遗传不符。有人提出脆性 X 突变模型包括延迟突变(delayed mutation)、转位因子(transposable element)和常染色体修饰基因座(autosomal modifier loci)。一种假说认为,脆性 X 突变是一个具有不等交换倾向,可导致序列扩增的重复 DNA 区域,可能为富含嘧啶的长序列或 zDNA 区。基因排列的这一改变可影响附近基因的表达。另一种假说认为,脆性 X 源于一种突变,其可能因参与 DNA 甲基化改变而阻断了原先失活的 X 染色体的完全再活化过程。由于卵子发生前的再活化局部受阻而使 X_q27 附近一个或几个基因持续转录失活,导致脆性 X 综合征。准确解释脆性 X 突变的基础则有待分子特性的研究。

参考文献

Brown WT, Jenkins EC, Krawczun MS, Wisniewski K, Rudelli R, Cohen I, Fisch G, Wolf Schcin E, Miezejeski C, Dobkin C (1987): The tragile X syndrome. *Ann NY Acad Scri* 477:129 150

Brown WT, Jenkins EC, Gross AC, Chan CB, Krawczun MS, Duncan CJ, Sklower SL, Fisch GS (1987): Further evidence for genetic heterogencity in the fragile X syndrome. *Hum Genet* 75:311 - 321

Jenkins EC, Brown WT (1986): The Prenatal Diagnosis of the Fragile X Syndrome. In: *Genetic Disorders and the Fetus*. 2d ed. Milunsky A. ed. New York, Plenum Press, pp. 185 - 204.

Laird CD (1987): Proposed mechanism of inheritance and expression of the human fragile X-syndrome of mental retardation. *Genetics* 117:587-599

Sherman SL, Jacobs PA. Morton NE, Froster-Iskenius U, Howard Peebles PN, Nielsen KB, Partington NW, Sutherland GR, Turner G, Wilson M (1985): Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 69:289 299

Turner G, Opitz JM, Brown WT, Davies KE, Jacobs PA, Jenkins EC, Mikkelsen M, Partington MW, Sutherland GR (1986): Conference Report: Second International Workshop on the Fragile X and on X-linked Mental Retardation. *Am J Med Genet* 23:11 - 67

W. Ted Brown, Edmund C. Jenkins

俞 菁 译 陈国治 校

痛觉过敏,皮肤的化学机制

皮肤对损伤的反应是复杂的,包括释放多种介导和易化炎症过程的化学物质,其中许多因子如钾或氢离子,能引起急性自限性疼痛。临床上更重要的是这些介质引起长期持续性痛觉改变,被称为痛觉过敏。痛觉过敏被认为是炎症的知觉性伴随物,其特征是:(1) 自发性疼痛;(2) 对阈上刺激疼痛增加;(3) 痛阈降低。与痛觉过敏有关的周围神经表现是伤害性感觉神经纤维敏感,这些感觉神经刺激阈值高,能传递损伤性或潜在损伤性的机械、热和化学刺

激。伤害性感受器致敏的特征是:(1)自发的动作电位;(2)伤害性感受器对阈上刺激的反应增加;(3)伤害性感受器激活的阈值降低。

伤害性类别的感觉神经元包括胞体位于背根或脑神经节中的无髓鞘的C纤维和薄髓鞘的Aδ纤维,这些神经是周围组织向脑传递伤害性刺激的第一级联系。这些纤维在脊髓或延髓形成突触,作为次级通路交叉上升至丘脑,最后到达大脑皮层。伤害性信息也通过间接的多突触方式到达脑干网状系统和边缘系统,由下行的延髓-脊髓径路到达脊髓的后角对伤害性信息作调整。

药物阻抑疼痛通路可作用于不同水平。从用皮质类固醇和非类固醇的抗炎药减轻周围炎症开始,麻醉药能减弱传入冲动,抗抑郁剂能调节下行抑制通路。与对中枢神经系统痛觉传导通路及作用机制的知识相比,我们对从组织损害到伤害性感受器激活和致敏的过程所知甚少。

手掌皮肤机械的或热损伤后,出现两个层次的敏感性变化。原发的痛觉过敏区为损伤区,对机械的和热刺激都产生痛觉过敏;继发的痛觉过敏见于损伤点的周围区域,特征为对机械刺激过敏但对热刺激不过敏。在继发性痛觉过敏区中的机械和热刺激的分离提示其有不同的独立的神经机制。原发部位的热痛觉过敏至少部分是由于热刺激的初级传入性伤害感受器致敏,这一点已从非人灵长类和低等动物的神经生理学研究以及对人的心理生理研究中得到了证实。原发的和继发部位的机械痛觉过敏机制还不清楚,不能完全用伤害性感受器对刺激反应的改变来解释,而更像是伤害性信息在中枢神经系统水平的传递发生改变所致。

损伤后周围神经过敏被认为是由组织损伤过程中释放的化学因子介导所引起。肥大细胞在组织損伤和伤害性感受器致敏之间起桥梁作用。周围神经内及附近的肥大细胞脱颗粒或释放多种对外伤、寒冷和机械刺激产生反应的炎症介质,其中有些物质包括前列腺素和引起激肽形成的蛋白水解酶类,可能与痛觉过敏有关。肥大细胞仅是引起痛觉过敏的多种介质来源中的一种,此外还有中性多形核白细胞、成纤维细胞和损伤的组织,在多数情况下确切的介质来源还不清楚。

损伤后神经调制的可能化学物质

花生四烯酸代谢产物　前列腺素、血栓素和白三烯是花生四烯酸代谢产物的一大家族,总称为二十烷类。细胞膜磷脂被磷脂酶作用后释放花生四烯酸,并通过环氧化酶系统产生前列腺素和血栓素;或通过脂氧化酶系统产生白三烯。在各种炎症渗出液中有大量的二十烷类化合物,间接地证明它们参与了炎症反应和痛觉过敏。前列腺素及有关物质,其浓度上很可能见于炎症部位,并不引起过度疼痛,但可以通过提高伤害性感受器对有害刺激和化学物质的反应而引起痛觉过敏。非类固醇类抗炎剂如阿司匹林等,能缓解痛觉过敏,因为它们能抑制环氧化酶的活性,减少前列腺素和血栓素的形成。在动物的疼痛实验中,几种前列腺素受体的颉颃剂有抗痛作用,进一步支持前列腺素在痛觉过敏中起作用。

缓激肽　属九肽的(原文误为 nonapeptide,应为 nanopeptide,校者注)缓激肽(brady kinin,BK)[Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg]被认为是最强的内源性致痛化学物质之一,它在组织损伤后释放,存在于炎症渗出液中。可能是肽类的前体及合成酶从淋巴或毛细血管漏入间质液后所形成。在正常情况下由于激肽酶的作用,在组织和血浆中半衰期很短,但在炎症的酸性环境中,激肽酶的活性被抑制,从而使BK可能发挥作用。

高亲和性的BK受体位于外周感觉神经纤维和脊髓背角的表层。在离体情况下,BK能兴奋大鼠背根神经节和三叉神经节的细胞,在猴、猫和大鼠的在体实验中动脉内或皮下给予BK,能使热刺激敏感的无髓鞘的伤害感受器致敏。给人皮下注射100pmol的BK能产生疼痛和热痛觉过敏。有趣的是,BK痛觉过敏并不降低刺激阈值,提示它可能与其他的介质共同作用。BK至少部分是通过刺激前列腺素的合成和释放而发挥作用,前列腺素能增强BK的疼痛反应。

晚近已生产出特异性的BK受体颉颃剂。这些颉颃剂在几种炎症性痛觉过敏的动物模型中都有镇痛作用,从而也支持BK在痛觉过敏过程中起作用。痛觉过敏出现后,用颉颃剂有效,提示BK的持续存在对维持痛觉过敏是必须的。有趣的是,某些BK类似物在器官水溶试验中出现颉颃活性,但在神经元培养和动物疼痛模型中却出现协同作用或部分协同作用。这些结果提示BK有多种受体,并可能有器官特异性颉颃机制。

5-羟色胺　在人类,5-羟色胺(serotonin)是血小板受肥大细胞产生的血小板活化因子的影响或血小板与组织损伤后暴露的胶原相互作用所释放。在人水疱基底部标本中,5-羟色胺能引起急性疼痛,并增加缓激肽引起的疼痛。在动物的神经生理学研究中,发现5-羟色胺能兴奋和致敏皮肤的伤害性感受器。近年来已鉴定出介导伤害性感受和递质释放的周围

神经的5-羟色胺受体,它与其他的5-羟色胺受体不同,被称为5-HT_3。高亲和性的特异性5-HT_3颉颃剂能直接阻断人水疱基底部5-羟色胺的致痛作用和对缓激肽的加强作用。虽然这些颉颃剂能阻断外源性给予5-羟色胺引起的急性疼痛,但它们在炎症模型中的作用还不清楚。

组胺 众所周知,皮下注射组胺能产生类似损伤后才发生的疹块和潮红反应。许多研究者认为疹块及潮红反应与痛觉过敏有关,并认为组胺可能是痛觉过敏的介质。早期研究认为皮下注射组胺能诱发疼痛,但后来认为是注射液pH太低之故。当组胺置于中性pH媒体中注射时只有痒感出现。其他研究提示预先注射抗组胺剂能减少炎症性疼痛,但并不认为是这些药物的多种非组胺受体的作用,包括局部麻醉作用、毒蕈碱样胆碱能作用、5-羟色胺及α肾上腺素受体的颉颃作用。所以组胺引起痛觉过敏的能力仍不清楚。

P物质 P物质[Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH_2]是脊髓伤害性传入纤维的最可能的神经递质或神经调质的候选物质。在外周,P物质部分通过肥大细胞衍生的组胺起作用,部分直接作用于血管平滑肌,引起损伤组织的血管扩张和逆向初级传入刺激,但P物质可能并不激活传导疼痛信号的伤害性传入纤维。给动物动脉内灌注P物质并不使伤害性感受器致敏。早期曾报告天然提取的P物质引起急性疼痛,现在知道是由于污染有缓激肽的作用。

致敏的可能的细胞内机制

化学物质诱导的致敏作用和痛觉过敏的时间远长于注射的局部物质存在的时间,提示伤害感受性末梢发生了一些持久的变化。致敏作用是由感觉神经末梢持续去极化产生。这种去极化能增加一个给定刺激的发生器电位,以维持一个给定发生器电位产生的动作电位,或降低其激活的阈值。离子通道活性改变可通过增加钠或降低钾的电导而产生去极化,蛋白激酶介导的磷酸化作用导致的离子通道蛋白的共价改变可以解释通道活性长期变化的原因。数种细胞内第二信使系统能兴奋蛋白激酶活性并导致蛋白磷酸化。4,5-二磷酸磷酸肌醇是大多数细胞膜上的一种微脂质成分,能在缓激肽、5-羟色胺和其他痛觉过敏的介质激活膜受体时水解,其产物是肌醇-1,4,5-三磷酸(InsP3)和二磷酸甘油(DAG),DAG也可来自其他与InsP3无关的膜磷脂成分。InsP3能从胞质内质网内贮钙引起细胞内钙的短暂升高,DAG与钙一起激活蛋白激酶C,导致蛋白磷酸化。

在神经母细胞瘤-胶质瘤细胞株,缓激肽先是诱导早期瞬时超极化(动作电位抑制),继而是较长时间的去极化(动作电位易化)。超极化是由于InsP3介导的细胞内钙升高引起钙依赖性钾电流的刺激,去极化是由于DAG蛋白激酶C引起电压依赖性钾电流(M-电流)抑制之故。前列腺素诱导的痛觉过敏研究很少,但认为除由环腺苷酸(cAMP)和钙介导外,还可能通过蛋白激酶的作用。有趣的是,在神经细胞培养液中,前列腺素诱导的cAMP能抑制BK刺激的InsP3的产生,但不抑制其他磷脂产生DAG。人们推测前列腺素增加BK的伤害性感受器的敏感性是由于DAG产生引起的去极化,而缺乏来自InsP3的调制性超极化与之对抗。这种假设还有待于用整体外周伤害感受器标本作进一步研究后才能证实。

以上数种介质及每种介质单独都能部分复制痛觉过敏的事实说明,组织损伤时所见到的伤害性感受的改变,是数种介质协同作用之结果。尽管在这方面已有长期研究,但在引起痛觉过敏的外周分子变化方面的知识,我们了解得还很少。至今还没有只作用于外周神经的镇痛剂,即使是非类固醇类抗炎剂也有某些中枢性镇痛作用,只有搞清楚外周痛觉过敏的化学机制,我们才能预期新的特异的治疗痛觉过敏的药物。

参考文献

Campbell J, Meyer R (1986): Primary afferents and hyperalgesia. In: *Spinal Afferent Processing*. Yaksh T, ed New York: Plenum

Miller R (1987): Bradykinin highlights the role of phospholipid metabolism in the control of nerve excitability. *TINS* 10:226－228

Steranka L, Manning D, DeHaas C, Ferkany J, Borosky S, Conner J, Vavrek R, Stewart J, Snyder S (1988): Bradykinin as a pain mediator: receptors localized to sensory neurons and analgesic actions of antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3245－3249

Raja S, Meyer R, Campbell J (1988): Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 68:571－590

Richardson B, Engel G, Donatsch P, Stadler P (1985): Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 316:126－131

Donald C. Manning

武勇琴 译 吕传真 徐斌 校

氯氮平

氯氮平为二苯二氮䓬类抗精神病药，化学性质与洛沙平相似。自本世纪60年代首次试用以来，氯氮平就引起了药理学家和精神病学家的广泛兴趣。它具有抗精神病药的主要特性，即阻断条件回避反应(CAR)。其独特之处在于，它阻断CAR的同时不产生僵住症或明显阻滞阿扑吗啡或苯丙胺诱导的刻板动作(现已知这些反应提示对纹状体 D_2 多巴胺受体的高度亲和力)。氯氮平最终被作为抗精神病药应用于临床，并成为此类制剂中最非同寻常者之一。

临床概貌

经临床证实，氯氮平与其他抗精神病药不同，对锥体外系副作用(EPS)极轻微：无急性肌张力障碍反应，只有轻度帕金森病样症状，如齿轮样强直、静坐不能和面具脸。可能持续存在的帕金森样症状，有人认为是精神分裂症患者经用典型抗精神病药物治疗而顺应性较差的主要因素。迟发性运动障碍，一种更严重的晚发型EPS，在长期应用典型抗精神病药物者中发生的概率比用氯氮平者多得多(假如氯氮平能产生的话)。迟发性运动障碍是以舌、唇、其他面肌以及有时为肢体的异常不随意运动为特征，严重时可明显损害形象，并可影响言语、咀嚼和正常的活动。因此，仅凭氯氮平可使EPS发生率大大减少这一点就使其颇引人注目。然而，氯氮平可引起其他一些副作用：低血压、心动过速、多涎和镇静作用。尽管如此，大多数患者仍能很好耐受。它对白细胞生成的影响将在下面详述。

粒细胞减少症

本世纪70年代，氯氮平在早期临床试验和在欧洲的广泛使用中至少和其他精神抑制剂同样有效。但1975年，灾难降临。30例接受氯氮平治疗的芬兰患者发生了粒细胞减少症(3200个白细胞/mm^3，粒细胞少于50%)或粒细胞缺乏症(骨髓中白细胞前体缺乏)。当这一副作用被发现时，患者已发生了势不可挡的严重感染，其中8人死亡。在此次和以后的研究中，粒细胞减少症的总发生率大约为2:100，高于典型精神抑制剂10～20倍。芬兰的这些病例在62家用氯氮平的精神病医院中，仅出现6家，这提出了一些继发性因素的问题，如病毒感染或受累者的遗传相似性，但无一被证实。最新证据显示，粒细胞减少症可能源于白细胞和干细胞抗体的存在。4名粒细胞缺乏症的患者中有3人在重新给氯氮平后4星期内复发。由于它对骨髓的毒性作用，氯氮平已暂时在欧洲停用。虽然一些对照研究已开始，但它未曾在美国上市。

迟发性运动障碍

自从氯氮平在欧洲的无限制使用被停止以后，人们注意到，尽管代之以其他精神抑制剂，一些对氯氮平的抗精神病作用反应很好的患者症状复发了。通常一种精神抑制药可被另一种替代，唯一的区别在于副作用的类型和严重程度。其他精神抑制剂在一些对氯氮平起反应者中失效，可能提示其具有独特抗精神病作用，这一问题将在后面讨论。由于这一明显的临床优势，氯氮平在很多欧洲国家已被允许出现在处方中并持续应用了十余年，无一患者发生迟发性运动障碍。因为氯氮平没有在从未应用其他精神抑制药的患者中使用过，所以，没有对照试验可以说明，与其他精神抑制剂相比，单用氯氮平是否可使迟发性运动障碍的发生率显著降低。不过，由于氯氮平可以抑制迟发性运动障碍或相关的迟发性肌张力障碍的症状，因此它可能在一些特别易感的患者中产生迟发性运动障碍。在检测药物产生迟发性运动障碍可能性的方法中，应用最广泛的是建立在猴子中的动物模型。这些猴子在长期应用氟哌啶醇而致敏以后，即予一种单一剂量的精神抑制剂，使之产生异常的口部运动。不同于其他所有精神抑制药的是，氯氮平在此模型中无毒害作用。

血清催乳素

氯氮平不同于其他精神抑制剂之处，还在于它不会升高人血清催乳素水平。催乳素是一种垂体激素，可被自结节漏斗(TIDA)神经元释放至垂体门脉循环的多巴胺紧张性抑制。精神抑制药可阻断垂体内抑制催乳素合成和释放的 D_2 多巴胺受体。短期或长期精神抑制剂治疗可显著升高精神分裂症患者，尤其是女患者的血清催乳素水平。催乳素分泌增加可使部分病人出现溢乳。正如我们将要讨论的，氯氮平可升高大鼠血清催乳素水平，但时程不同于其他典型精神抑制剂。

因此，氯氮平因具有独特的效应模式而成为一种值得选用的精神抑制药：几无锥体外系副作用，少有产生迟发性运动障碍，以及无血清催乳素升高。若不是因为粒细胞减少症和粒细胞缺乏症的发生率较高(现知早期发生时可以逆转)，它必为多数精神分裂症患者的首选抗精神病药。

独特的临床功效

主要因为氯氮平产生医源性运动障碍的概率较

低,它的制造商Sandoz公司要求食品及药物管理局(FDA)允许其应用于已有严重迟发性运动障碍或因严重EPS而无法耐受典型精神抑制剂的患者。然而,因有粒细胞减少的风险,FDA仅同意进行一项迄今为止还极少支持氯氮平可能是一种更有效的精神抑制剂的试验。目前广泛应用的精神抑制剂中还没有一种已被确认是优于另一种的。

笔者和John Kane、Gilbert Honigfeld、Jack Singer一起共同设计了一项庞大的证实氯氮平功效的多中心试验。我们根据以下标准确定300名对精神抑制剂无反应者:(1)前5年里,在两种不同类型的精神抑制剂中至少大剂量使用了三种药物而无改善;(2)在前2年半中无缓解;(3)入组时有严重精神症状。所有对象均给予典型精神抑制剂氟哌啶醇治疗,剂量达60mg/d,同时加用一种抗胆碱能药以减少锥体外系副作用,持续6星期。仅有3个病人(1%)符合预定的功效标准。再经过一星期的不用药阶段,病人被随机地转入应用剂量为900mg/d氯氮平,或1600mg/d氯丙嗪加一种抗胆碱能药,持续6星期。

在治疗正性症状(妄想、幻觉、思维障碍)方面,氯氮平在6星期中每星期均优于氯丙嗪。在治疗负性症状(退隐、无反应)方面,氯氮平在2星期至6星期内优于氯丙嗪。在副作用方面无显著差异。氯氮平可被患者很好地忍受,其中有几个人甚至改善到可重新获得一些社会功能。通过在更广泛的基础上延续使用,氯氮平使一些严重障碍的病人得到显著改善。在美国进行的公开研究中发生粒细胞缺乏症的10名患者均因严密监控白细胞计数和及时停药而渡过难关。虽然氯氮平在大约30%患者中作用迅速,但在另一些人中直至4~6个月后方才出现明显改观。在一些病人中,社会功能的改善似乎比精神症状的消失更明显。值得注意的是,在美国最近发表的一项多中心研究结果中(事实上是10年前进行的),比较了氯氮平和氯丙嗪应用于新发精神分裂症患者的情况,同样提示氯氮平优于氯丙嗪(Claghorn *et al*., 1987)。FDA现在正在考虑是否同意在精神抑制剂无反应患者中应用氯氮平。

在至少30%对精神抑制剂无反应的精神分裂症患者中,氯氮平可以部分而迅速地改善正性和负性症状。这有力地提示,这些病人并不患有建立在不可逆的大脑结构破坏基础上的精神分裂症,他们的精神病与多巴胺无关(像Crow的I型和II型精神分裂症理论中假设的那样),也表明了精神分裂症的异质性。

作用机制

关于氯氮平不同于典型精神抑制剂的生物学基础的问题,有着广泛的争议。起初认为,其强烈的抗胆碱能作用是低EPS的原因。最近有人假设,氯氮平对中脑边缘系统的多巴胺神经元的选择性作用,而对黑质纹状体的和结节漏斗(TIDA)的多巴胺系统相对不起作用,可能是其不典型表现的原因。这一点看来最多只能说是其机制的一小部分。氯氮平确能阻断垂体和下丘脑多巴胺受体,它增加TIDA神经元中多巴胺更新的能力是其不升高血清催乳素水平的原因。

通过正电子发射断层扫描技术研究^{11}C-氯氮平与猴脑纹状体多巴胺受体的结合,以及其取代^{11}C-雷氯必利(一种来自人脑纹状体的强烈的D_2受体阻断剂)的能力,提示氯氮平可以影响纹状体多巴胺受体。EPS较少出现可能是由于其他一些机制,如氯氮平的抗血清紧张素能(抗5-羟色胺能)作用,后面将予讨论。

最有趣的问题是,为什么氯氮平有较大的抗精神病作用。在其特异的抗精神病、锥体外系和神经内分泌作用中是否存在一个共同的基础。鉴于氯氮平对黑质纹状体和TIDA神经元的作用与它的抗精神病作用相关的可能性很小,因而它对中脑皮层的和中脑边缘系统的多巴胺神经元以及其他神经元系统的作用就显得比较重要。最新研究的焦点是,将氯氮平视为一种皮层5-羟色胺(5-HT)受体颉颃剂,与5-HT_2受体颉颃剂(酮色林)有高度亲和力。D_2多巴胺与5-HT_2受体颉颃剂特性的比值较低似乎是一组抗精神病化合物如氟培拉平、司托哌隆的特征,这些化合物同样具有氯氮平在动物和人的研究中表现的一些非典型特征。我们发现,氯氮平可阻断5-HT_2激动剂刺激患者皮质醇分泌的能力,也可降低基础皮质醇水平。典型的精神抑制剂均无这样的作用。

氯氮平还对D_1多巴胺受体(与腺苷酸环化酶正相关)和D_2多巴胺受体具有相对均等的亲和力。这一特性也出现于其他非典型精神抑制剂,如美哌隆。我们发现,美哌隆对大鼠TIDA神经元的作用可被D_1多巴胺激动剂SKF38393所阻断。由于对D_1或5-HT_2受体位点的绝对亲和力不足以解释氯氮平的独特性,因此产生了D_2/5-HT_2和D_2/D_1(原文为D_2/D_2,可能有误,校者注)比值的概念。

我们尚需进行进一步的研究以阐明氯氮平特性的根据,在此基础上,更安全的非典型精神抑制剂才能得以开发。美哌隆,目前所获得的唯一与氯氮平有部分相同特性的制剂,已被允许用于患者(仅在欧洲)。不过,许多其他化合物正在试验中,根据它们已

知的一些生物学效应与氯氮平相似(阻断条件性回避反应,在相关行为的有效剂量上不产生僵住症、轻微的抗苯丙胺作用、强烈的 D_1 多巴胺或 5-HT_2 受体颉颃作用)。它们不会产生高发生率的粒细胞减少症,尤其是当它们是来源于不同化学类型的复合物时。美哌隆,作为一种丁酰苯类药,产生粒细胞缺乏症的可能性与其他丁酰苯类药没有差别。

对于氯氮平的进一步研究还非常可能发现一些新的作用机制,从而可能阐明关于精神分裂症和迟发性运动障碍的一些重要问题。

参考文献

Altar CA, Wasley AM, Neale RF, Stone GA (1986): Typical and atypical antipsychotic occupancy of D_2 and S_2 receptors; an autoradiographic analysis in rat brain. *Brain Res Bull* 16:517-525

Amsler HA, Tarenhovi L, Barth E, Haycla K, Vuopia P (1977): Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scan* 56:241-248

Claghorn J, Honigfeld G, Alrizahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G (1987): The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7:377-384

Gudelsky GA, Koenig JI, Simonovic M, Koyama T, Ohmori T, Meltzer HY (1987): Differential effects of haloperidol, clozapine and fluperlapine on tuberoinfundibular dopamine neurons and prolactin secretion in the rat. *J Neural Transm* 68:227-240

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY and the Clozaril Collaborative Study Group (1988): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine *Arch Gen Psych* 45:789-796.

Povisen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J (1985): Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 71: 176-185

Herbert Y. Meltzer

吕　良　译　陈国治　瑞木肇夏　校

嗅觉受体

脊椎动物嗅觉系统是高度特化的,用来检测和辨认成千上万种嗅味。此系统高度灵敏,对许多嗅味的检测阈值达 10^{-12}mol/L 至 10^{-15}mol/L 水平;此系统精确性也高,甚至一种嗅味化学结构的很小变化也会显著地改变其效力和性质,例如,两个立体异构体 *D*-香芹酮和 *L*-香芹酮就具有明显不同的气味。其效力和立体选择性的这些特征提示,对嗅味的检测是由感受器所介导的。

嗅觉的初始事件

当某种嗅味被吸入以后,它进入外鼻孔、通过呼吸上皮达到嗅上皮(图 1), 在那里据称有受体存在于嗅觉神经元的纤毛上。

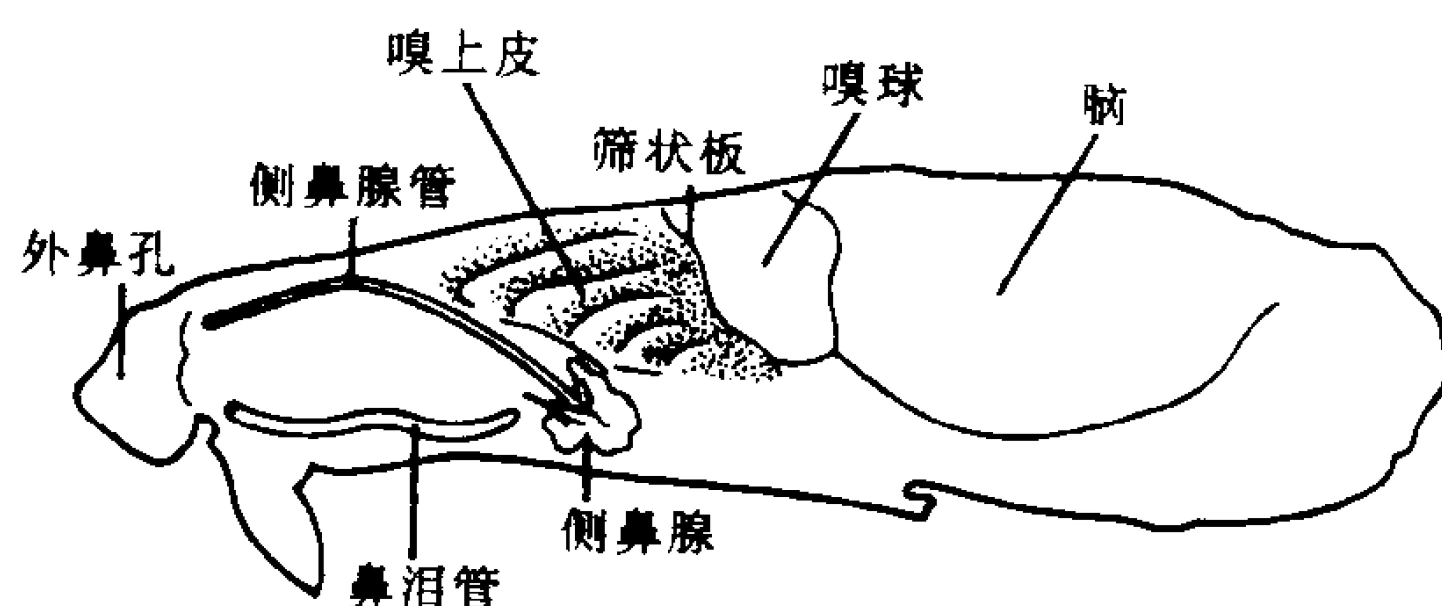


图 1 大鼠头部的矢状切面,显示嗅觉上皮以及呼吸上皮中的鼻腔外侧腺体。

一种嗅味达到这些感觉神经元的程度依赖于其气-水分隔系数及其在黏液中的扩散系数。另外,一种嗅味结合蛋白(OBP)存在于鼻腔黏膜中,浓度甚高。OBP 结合许多种结构上不相干的嗅味,亲和力达毫摩尔级。这是一个由两个相对分子质量为19 000的亚基组成的同二聚体。根据cDNA序列分析预测,它的一级氨基酸序列与一组可溶性配体转运蛋白有明显的同源性。这些蛋白特异性地结合和转运像维生素 A_1(维生素 A 结合蛋白)、胆碱酯(载脂蛋白 D)和类固醇(α_1 微型球蛋白)这样一些配体。OBP 与这些载体蛋白之间的同源性提示,OBP 可能在鼻腔上皮中转运嗅味。在大鼠中,OBP是在鼻腔外侧腺体中合成,鼻腔外侧腺释放其分泌产物至靠近鼻腔顶部的黏膜(图 1)。OBP 通过鼻黏膜扩散,在那里,它可能结合并转运渗入黏膜的嗅味物质。

受体存在的证据

虽然在嗅神经元中的嗅觉受体蛋白尚未被鉴定,但许多证据提示它们存在于由感觉神经元树突

所伸展出的纤毛的膜中。

电生理 嗅上皮的细胞外记录显示，嗅味导致一些分散的嗅神经元群去极化。典型的情况是，一个给定的神经元对范围广泛的嗅味产生反应，反应大小随剂量而变。而一种嗅味可导致大量神经元的去极化。类似的结果也从嗅电图（EOG）实验中得到，EOG 用来测定嗅黏膜表面的综合电位。

嗅味结合研究 在从红点鲑鱼嗅球纯化的纤毛中，几位研究者已显示了对氚标记氨基酸嗅味所产生的特异性可饱和结合。一系列氨基酸的结合效力与它们在电生理分析中所显示的效力相平行。

形态学研究 对嗅觉纤毛冰冻蚀刻样品的电镜观察显示了膜内颗粒的存在。这些颗粒的密度比对照的呼吸纤毛上要低得多。

心理物理研究 特异性嗅觉缺失是对一种特定嗅味或一组嗅味检测能力的选择性缺失。有将近 30 种不同类型的特殊嗅觉缺失曾被观察到。虽然有许多种可能的原因引起特异性嗅觉缺失，但人们认为特异性缺陷发生在受体水平上。这提示约有 30 种嗅觉受体存在。

生物化学研究 在犬的嗅上皮，两个可能的受体蛋白（相对分子质量均为61 000）已通过亲和柱得到纯化，所用的亲和柱含有嗅味物质苯甲醚和苯二醛的衍生物。在蛙嗅纤毛一个相对分子质量为95 000的糖蛋白、gp95，也鉴定为可能的受体蛋白。

转导机制

一种嗅味与嗅受体结合以后，可能发生转导事件，引起嗅神经元产生动作电位。许多证据提示，受体通过 G_s 结合腺苷酸环化酶，而 G_s 即激活腺苷酸环化酶的 GTP 结合蛋白。这样，信号在嗅觉系统中的转导类似于视觉系统及许多激素系统。在纯化的大鼠和青蛙纤毛标本中，已显示嗅味所激活的腺苷酸环化酶活性极高。这种活性是 GTP 依赖的，并可被许多（但并非全部的）嗅味所诱发。进而，有 5 个 GTP 结合蛋白的克隆已从大鼠嗅上皮 cDNA 库中分离得到，这种上皮含 G_s 最丰富。用免疫组织化学方法，在嗅神经元纤毛中的 G_s 也已得到鉴定。由腺苷酸环化酶所形成的环化 AMP（cAMP）旋即通过开放一种离子通道引起神经元的去极化。cAMP 可以直接发生作用或经蛋白激酶介导使一种离子通道磷酸化实现。最近已显示，在嗅觉感受器的纤毛中，存在着由环化核苷酸门控的电导。

对于信号的转导曾提出其他一些假设。嗅味能通过直接开放离子通道来激活嗅神经元，提示对嗅味敏感的腺苷酸环化酶活性可参与对嗅味失敏。分离的纤毛也能够把磷脂酰肌醇 4，5-二磷酸裂解成重要的第二信使——肌醇三磷酸和二酰基甘油，提示此系统与嗅觉相关联。而根据另外一些假设，嗅受体蛋白根本就不存在。例如，在非嗅觉非神经元的黑色素细胞中也已显示了气味所产生的腺苷酸环化酶活性，提示在嗅觉纤毛中的 cAMP 激活反应可能在部分程度上是非特异性的。

嗅觉受体的特征和数量

嗅觉受体的一个根本性的问题是有关其特异性，这一问题可能由亚里斯多德首先提出。究竟是少量的对各种气味有广谱反应的嗅受体，抑或是大量存在的受体中的每一种都只对有限种类的嗅味产生反应？对第一种模型的支持来自与味觉系统的类比。在味觉系统中，少量的一些基本感受器（甜、咸、酸、辣）对广谱的化学刺激物产生反应。对第二种模型的支持则来自嗅觉系统与免疫系统的类比。免疫系统中每个抗原（类似于嗅味）只为成千上万个特异的免疫球蛋白中的一个所识别。通过这样一种类比，嗅味受体可有较少的恒定区域，但却有数以万计的对特定嗅味具选择性的可变的区域。

许多研究者已经把嗅觉刺激物归分为几个基本类型，如醇、薄荷、花香、麝香、腐烂和辛辣等，可是对基本嗅味的数量和类型却没有一致的看法。嗅受体的纯化可能会解决关于嗅味群的数量和特征的问题，也将导致对嗅觉分子机制的认识。

参考文献

Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML (1984): Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol* 23:317 - 345

Lancet D (1986): Vertebrate olfactory reception. *Ann Rev Neurosci* 9:329 - 355

Jonathan Pevsner

陆丽芳 译 杨雄里 校

磁场探测及其神经生物学机制

行为实验已显示有些细菌、扁虫、软体动物、节肢动物、鱼、两栖动物、鸟和哺乳动物能够用地磁场进行定向。这种磁感觉虽然在动物中广泛存在，但是有关磁场探测的神经生理机制知道得很少。最近，一些研究人员开始从电生理角度探讨这个问题。本文将概述四种可能的转导机制和神经生理研究的最近进展。

转导机制

有关磁感觉的物理基础,人们已经提出了各种转导机制,但大多数研究工作都集中在四种可能性之一:电磁感应、基于永磁性(亚铁磁性)微粒的转导、顺磁效应的转导和通过超顺磁性阵列的转导。不同的动物似乎用不同的转导过程。此外,行为和生理研究结果还提示,某些动物甚至可能拥有两个机制不同的磁感觉系统。

电磁感应　感应基于法拉第原理,即导体在磁场中运动时会产生电动势。有证据提示,鲨和鳐就是根据这个原理来探测地磁场的。这些鱼具有电感觉功能,使它们探测到猎物组织的弱电场。电流是由洛伦兹壶腹器探测的,这些相同的感受器可检测鲨和鳐在地磁场中游动时产生的感生电动势所引起的电流。感生电动势的大小和极性,及感生电流的大小和方向,与动物相对于地磁场磁力线的运动方向有关。

对海洋动物来说,低阻抗的海水提供了感生电流的外部回路,但对陆生动物来说则非如此。理论分析表明陆生动物的电磁感应系统可能会需要直径几毫米的特化的内转导器官。有人认为,半规管可能有必要的参数,不过没有直接的证据支持这种假设,也没有在任何动物体内找到别的器官。的确,除了软骨鱼和其他几种具有电感觉的鱼以外,在其他动物中还没有关于电磁感应机制的证据。

永磁性　在蜜蜂、鸟、鲑鱼和其他有探测能力的几种动物体内发现了永磁性物质,这一发现与下述假设是一致的:磁性微粒为很多机体提供了磁感觉的物理基础。人们已经分离和鉴定了这些生物磁性物质,结果发现都是磁铁石(Fe_3O_4)。此外,人们也已经证明某些细菌和附着于岩石上的软体动物(海洋软体动物)以生化方式凝结出磁铁石。

磁铁石以几种方式把地磁场信息转导给神经系统。一个简单的设想是,磁铁石微粒实际上犹如小磁针,当它们与地磁场磁力线对齐时,即施加力矩给第二个感受器(如牵张感受器和机械感受器)。然而,目前还没有在任何动物中找到直接的神经生理证据表明磁感觉的转导过程与亚铁磁性微粒有关。

顺磁性　运动的带电粒子产生磁场,永磁性和顺磁性物质的磁性基本上都来自电子的自旋。原子中大多数电子以成对的方式存在,两电子自旋方向相反,因此这两个成对的微弱磁场相互抵消,净磁场为零。然而,具有未配对电子的原子有净磁场存在。

如果组成的原子的未配对电子的自旋都是随机取向的,那么这片物质就没有净磁场。然而,在顺磁性分子中,外磁场能诱导未配对电子自旋的取向对齐。在这种情况下,电子自旋所产生的磁场与背景磁场彼此同向从能量角度而言较为优越,因此两者方向相互平行。电场的对齐使局域场得到增强,但是由于电子自旋的趋势为热骚动随机效应所抵消,这种增强效应是很弱的。事实上,计算表明,即使几个立方毫米的纯顺磁性物质,也不足以提供磁感觉的物理基础。

然而,已经有人提出能够达到所需的灵敏度的检测系统,即一个依赖于光与有序排列的视网膜分子间相互作用的系统。所提出的这种机制与光泵过程有关:通过光使视色素分子处在某些激发态,然后与地磁场相互作用。现在已知几种动物能在完全黑暗的情况下探测地磁场,这表明光泵机制并不是普遍适用的。尽管如此,对鸟的电生理实验已提供证据,表明磁场探测既发生在视觉系统的光感受器内部或附近的某个部位、也发生在松果体(见后述)。此外,有证据表明,其中某些生理反应不能在暗中诱发。

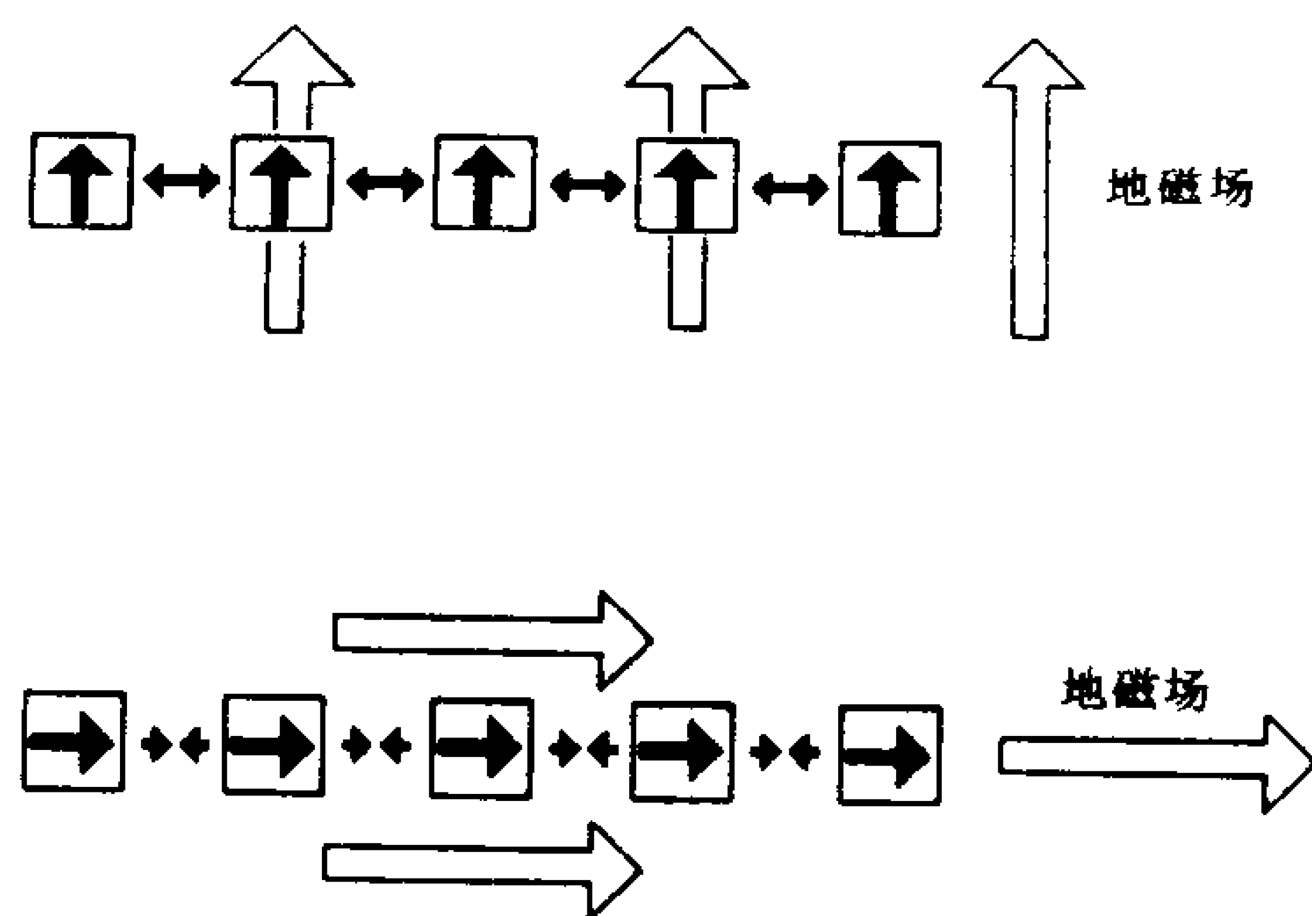


图 1　一组相互作用的超顺磁性晶粒的阵列产生的可能的转导过程示意图。每一个方块表示一颗晶粒,其中箭头表示晶粒产生的磁场的方向。每个晶粒磁场都沿地磁场取向。在上图中,地磁场方向和相应的晶粒磁场的取向导致相邻的超顺磁微粒相互排斥的构型,晶粒表现为一排平行排列的条形磁铁,产生的相互作用牵拉包含这些微粒的组织或膜。在下图中,地磁场旋转 90°导致相邻晶粒相互吸引,像一组头尾相接的条形磁铁,支持物质被压缩。这种类型的扩展和压缩能为牵张感受器或机械感受器所探测。在有晶粒存在处也可以直接激活细胞膜中对牵张敏感的离子通道。

超顺磁性　超顺磁性微粒与通常的顺磁性物质类似,晶粒的磁轴随外磁场的变化而改变。然而,磁场为零时,超顺磁性晶粒产生磁性,而顺磁性物质则不产生磁性。与永磁性微粒产生的磁场相比,超顺磁性微粒产生的磁场的方向不是一成不变的,在没有外磁场的情况下,晶粒中的热骚动可引起磁性的方

向作随机的漂移。

超顺磁性晶粒能够产生足够强的磁场吸引或排斥邻近的晶粒，这种晶粒间的相互作用提供了另一种可能的转导机制的基础(图 1)。人们已经在鸽子和蜜蜂体内检测出超顺磁性晶粒，不过现在还不清楚这些微粒是否在探测磁场中起作用。

神经生理学研究

解释对磁感觉机制的神经生理学研究滞后于对磁场探测研究中已经和可能的转导模式的理论分析。然而，科学家们最近已经记录了几种动物与地磁场探测有关的电生理反应。

鸟和哺乳动物 鸽、豚鼠和大鼠松果体的细胞外单位记录表明，有些神经元的电活动随电磁强度而变化(图 2)。在鸽视顶盖和基底视神经根部的核团中已发现对磁刺激有反应的神经元。

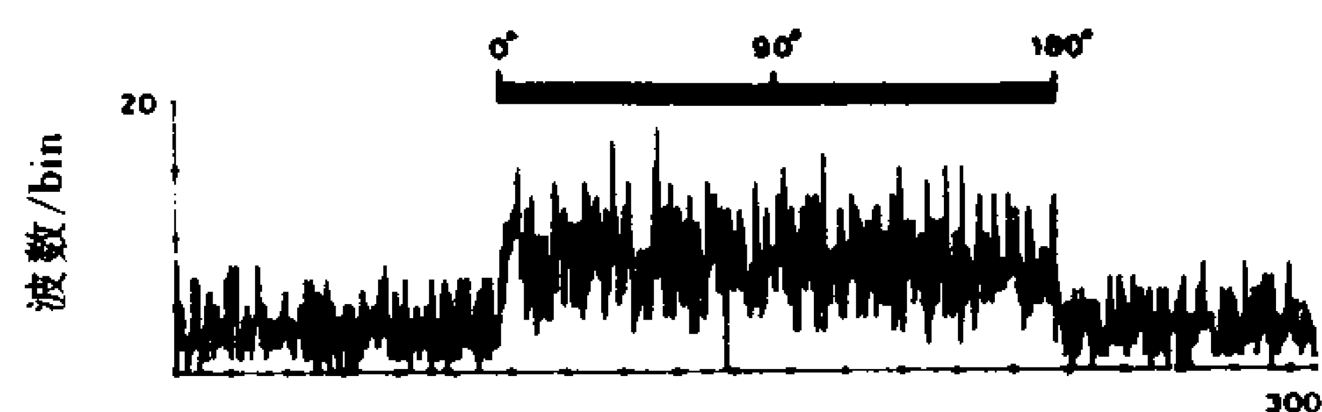


图 2 在地磁场水平分量的逐渐翻转上，鸽子松果体神经元的电活动变化的直方图。整个过程的持续时间为 300s，磁刺激用黑棒表示。

鸽松果体细胞对地磁场的反应似因两侧视神经的切断而减弱，但并未完全消失。这些资料提示，虽然视觉系统对松果体的反应有贡献，但是，松果体本身可能具有固有的磁敏性，与视觉系统无关。因为鸟的松果体可能含残留的光感受器成分，所以上述结论和磁场探测与光感受器(视网膜、松果体或两者)有关的假设是一致的。

人们已经在几种鸟的头部发现了磁性材料(据信是磁铁石)。在 bobolink(一种能横越赤道迁徙的鸟)的头部，大多数或所有的磁性物质都分布在鼻腔和眶之间，而三叉神经的分支似乎支配包含磁性物质的区域。对这些神经分支的细胞外记录表明，它们含有自发电活动的纤维，这种活动随电磁强度的磁刺激而改变。因三叉神经系统的反应可能与视觉系统无关，因此有人提出在鸟中同时存在两个独立的磁感受系统，各有不同的转导机制。

蜜蜂 人们已在蜜蜂中发现了永磁性微粒和超顺磁性微粒，但是在磁感觉转导过程中有关这些微粒的直接神经生理证据至今未见报道。新近对蜜蜂触毛细胞感觉器的细胞外记录提示，外加电磁强度的磁场可能对与感觉器相关的感受细胞的发放频率有影响。磁场对毛发或相关的感觉细胞的作用方式还不清楚。

软体动物 行为实验已表明海生软体动物 *Tritonia diomedea* 能用电磁信号来定向，这种动物有

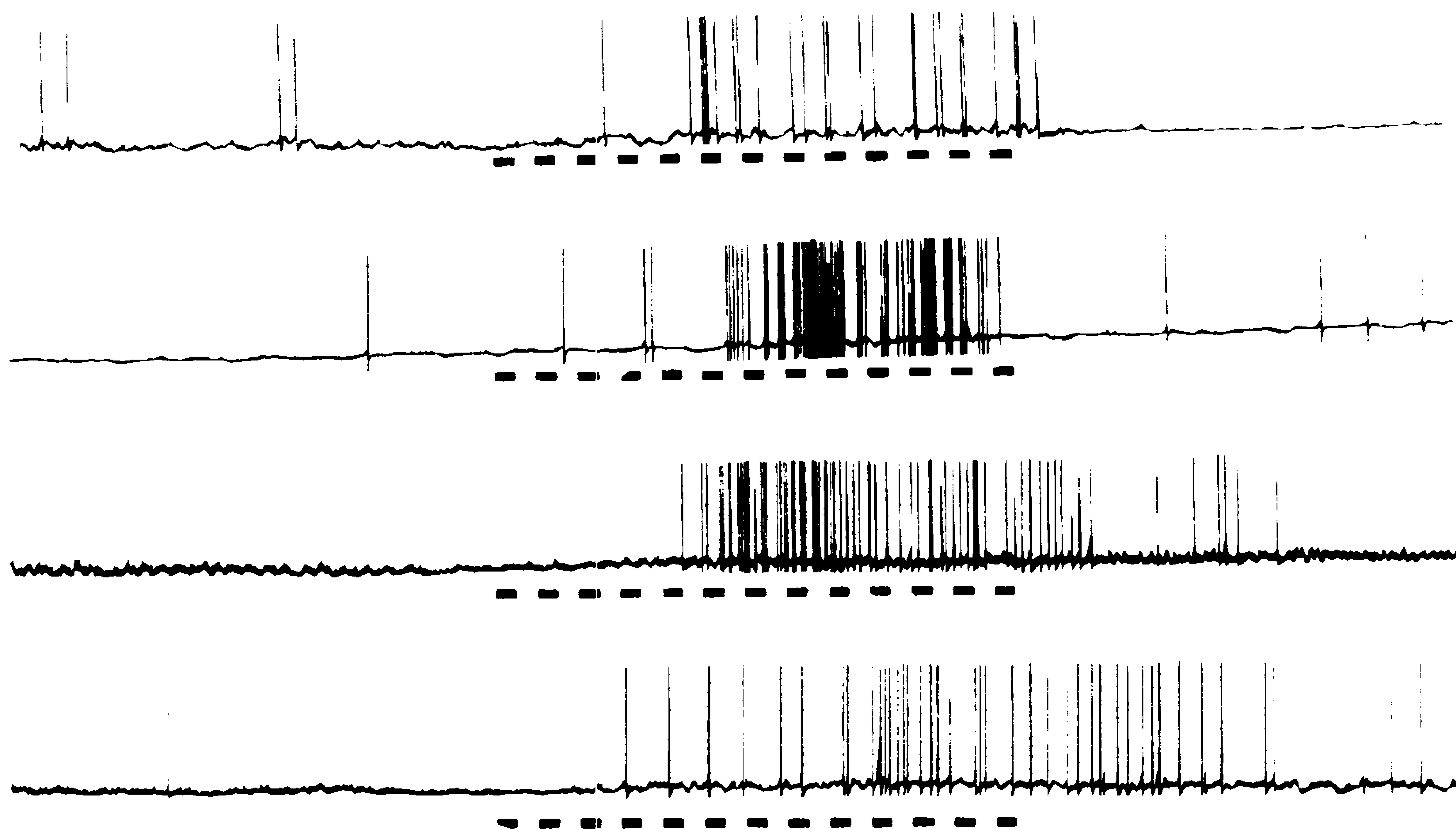


图 3 软体动物 *Tritonia diomedea* 脑部 Left Pedal 5 神经元对电磁强度涨落的磁场的反应。每条轨迹来自不同的动物，黑棒表示 1min 间隔，其间打开亥姆霍兹线圈，并顺时针旋转 60°。在居间的 1min 内，关闭线圈，动物受到恒定的地磁场的作用。在 6～12s 潜伏期以后，神经元电活动增强，动作电位幅度在 80～100mV 之间。

很大的神经元,每个均可作出鉴定,其简单的神经系统适合于电生理研究。对 *Tritonia* 脑部的一个目视可鉴定的神经元的细胞外记录表明,这细胞的电活动随电磁强度的背景磁场的变化而增强(图 3)。这个神经元(叫 Left Pedal 5)是不是初级的磁感受器或接受来自初级感受器突触输入的二级(或更下一级)的接受者尚不清楚。尽管如此,由于此软体动物其神经回路较易追踪,它在磁感觉的神经生物学机制方面的研究中是一个颇有前景的动物模型。

参考文献

Beason RC, and Semm P (1987): Magnetic responses of the trigeminal nerve system of the bobolink (*Dolichonyx oryzivorus*). *Neurosci Lett* 80(2):229 - 234

Gould JL (1984): Magnetic field sensitivity in animals. *Ann Rev Physiol* 46:585 - 598

Kirschvink JL, Jones DS, and MacFadden BJ, eds (1985): *Magnetite Biomineralization and Magnetoreception in Organisms*. New York: Plenum Press

Lohmann KJ, and Willows AOD (1987): Lunar-modulated geomagnetic orientation by a marine mollusk. *Science* 235:331 - 334

Kenneth J. Lohmann, A.O. Dennis Willows

杜久林 译 杨雄里 校

镁在中枢神经系统外伤中的作用

中枢神经系统(CNS)的外伤性损伤常引起伴有神经病学缺陷的不可逆的组织损伤。有些损伤是原始损害时细胞和纤维束机械性破坏所致,但更多的组织损伤多出现在伤后数小时或数天。这些迟发的改变共同被称为继发性损伤。

CNS 的继发性损伤

继发性损伤过程与血流和代谢变化等多种因素有关。外伤后,损伤部位血流减少可能损害受伤组织的氧供及物质的有效利用,从而抑制维持细胞基本功能的能量产生。氧自由基的产生及许多种膜破坏产生的终产物包括游离脂肪酸、前列腺素和白三烯参与了继发性损伤过程。CNS 外伤后磷脂降解和二十烷化物产生的启动被认为与钙有关。外伤后胞质内游离钙集聚激活了多种能引起膜破坏的 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶。膜流动性的改变是由磷脂水解所引起的,并与膜结合的酶如 Na^+-K^+ ATP 酶被抑制有关。这些变化可导致跨膜离子梯度的破坏和水肿形成,进而膜通透性改变也影响线粒体的功能,并破坏其氧化磷酸化的能力。

多种内源性"自身破坏"因子也已被注意到与 CNS 外伤后不可逆组织损伤的发展有关。阿片肽(尤其是强啡肽)的积聚与脊髓和脑外伤后不可逆性组织损伤的发展有关;兴奋性氨基酸,通过作用于 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体,也参与此过程。

尽管对与 CNS 外伤后迟发性组织损害有关的个别因子的研究有些进展,但继发性损伤的过程仍不清楚。最近提出组织中总镁及细胞内游离镁的变化可能是继发性损伤的危险因子。这种变化能影响上述自身破坏因子中的每个因子。CNS 外伤性损伤能导致细胞内游离镁浓度和组织中总镁含量明显降低,而且用镁盐治疗能改善脑外伤后生理、生化和神经病学参数。

镁

在中枢神经系统中的浓度 CNS 组织中总镁含量变动从皮层白质中每克干重 17～22μmol,到皮层中每克干重 29～33μmol。大多数 Mg^{2+} 结合于代谢产物、蛋白质和膜磷脂,尤其是多磷酸肌醇上。细胞内游离的 Mg^{2+} 为 0.8～1.0mmol/L,占整个 Mg^{2+} 池的 8%～10%。脑脊液中 Mg^{2+} 的浓度为 1.2mmol/L,略高于血浆中记录到的 0.9mmol/L,提示从血浆到脑脊液存在某些主动转运机制。细胞内液和细胞外液 Mg^{2+} 浓度相近,提示不存在跨细胞膜梯度。

生物化学 依赖 Mg^{2+} 激活的酶超过 300 种,这些反应中最重要之一是转磷酸化反应,它是糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化等一系列生化反应的必备条件。许多酶必须直接与 Mg^{2+} 结合才能被激活,如丙酮酸激酶、腺苷酸环化酶、烯醇酶和焦磷酸酶都是与阳离子结合后改变构型而被激活的例子。其他需要 Mg^{2+} 激活的底物包括磷酸果糖激酶,Na^+-K^+ ATP 酶和肌酸激酶。所有消耗和产生 ATP 的反应也属于后一类,以 Mg-核苷复合体作为活化的底物。

Mg^{2+} 是构成细胞膜的必需成分,是维持细胞膜稳定性和调节膜流动性的必要组成部分。它还调节细胞膜对其他阳离子尤其是 Ca^{2+} 和 K^+ 的通透性。因为 DNA 合成和 RNA 聚集依赖于适当的 Mg^{2+} 浓度,所以蛋白质的合成依赖于 Mg^{2+} 水平。

生理学 Mg^{2+} 与 CNS 外伤有关的生理功能有三种:阳离子调节神经肌肉和血管的张力,调节某些

受体与其相应结合位点的结合。已知由 Mg^{2+} 调节的受体是阿片类受体和兴奋性氨基酸受体类的 NMDA 受体。Mg^{2+} 调节血管张力的能力被认为是通过 Ca^{2+} 通道调节的，因此 Mg^{2+} 被描述为天然的生理的 Ca^{2+} 颉颃剂。增加血浆中 Mg^{2+} 浓度能扩张血管和降低血压，在临床及实验性低镁血症时也已经注意到其相反的作用。

镁和继发性损伤

CNS 损伤后细胞内游离 Mg^{2+} 和细胞总 Mg^{2+} 降低，虽然常是游离 Mg^{2+} 的降低大于总 Mg^{2+}，但降低的程度大致与损伤的严重程度一致。例如 CNS 外伤后 CNS 组织中总 Mg^{2+} 含量下降 10% 同时就伴有细胞内游离 Mg^{2+} 浓度下降 70% ~ 80%。Mg^{2+} 的变化可能是其在组织中相应浓度的反映，隐藏的 Mg^{2+} 池是细胞内游离 Mg^{2+} 池的一个缓冲。

CNS 中的细胞内游离 Mg^{2+} 浓度总是低于几种酶最大活性时所需的浓度，这些酶包括丙酮酸激酶、己糖激酶和腺苷酸激酶。而 CNS 外伤后游离 Mg^{2+} 浓度明显降低可以明显影响代谢的调控。事实上，游离 Mg^{2+} 低于 0.3mmol/L 已经能导致 DNA 合成、RNA 集聚和蛋白质合成率的指数性下降。

牵涉 ATP 磷酸交换的所有反应都依赖于 Mg^{2+} 浓度，因而可预期 Mg^{2+} 浓度的降低均影响这些反应，这些反应包括有糖酵解、ATP 酶活化（包括 Na^+/K^+ ATP 酶）、三羧酸循环、磷脂合成以及氧化磷酸化。细胞膜的完整性、流动性和通透性也依赖于 Mg^{2+}，隐藏的 Mg^{2+} 池的降低或许将改变膜的流动性，并改变与膜结合的酶的活性和膜对阳离子尤其是对 K^+ 和 Ca^{2+} 的通透性。若线粒体膜受影响，则氧化磷酸化的能力可严重受损，胞质磷酸化能力降低能促进糖酵解和呼吸速率的变化。此外，线粒体膜对 Ca^{2+} 通透性增加，能导致细胞内 Ca^{2+} 的积聚和 Ca^{2+} 串联反应的激活。

Mg^{2+} 减少也影响一些生理反应，Mg^{2+} 降低可改变内源性阿片肽和兴奋性氨基酸与其各自受体位点的结合。除 Mg^{2+} 降低外，膜破坏释放的产物如二十烷化物和氧自由基，都能引起血管痉挛，而膜转换的增加能促进这种反应。

总之，Mg^{2+} 能参与 CNS 外伤后的多种继发性损害。初步结果提示，CNS 外伤后改善 Mg^{2+} 体内稳态的治疗有益于组织的存活。这些观察还提示 CNS 外伤后 Mg^{2+} 的变化可能是引起不可逆组织损害的关键的早期因素。

参考文献

Becker DP, Povlishock JT (1985): *Central Nervous System Trauma Status Report*. Bethesda, MD: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institute of Health.

Cantin M, Seelig MS (1980): *Magnesium in Health and Disease*. New York: SP Medical and Scientific Books.

Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, Weiner MW, Faden AI (1988): Decline in intracellular free magnesium is associated with irreversible tissue injury following brain trauma. *J Biol Chem* 263, 757 - 761.

Robert Vink, Tracy K. McIntosh,
Alan I. Faden
武勇琴　译　吕传真　陈国治　校

癫痫，*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体的作用

兴奋性氨基酸 *L*-谷氨酸和 *L*-天冬氨酸可能是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质。电生理、生化和解剖学的研究提示它们的作用至少由三种亚型的受体介导，这些受体分别被红藻氨酸、使君子氨酸和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)所激活。虽然各受体的生理功能仍在研究中，但在膜去极化达到一定的水平之前，与突触快速去极化反应（如常规的 EPSP）有关的受体是红藻氨酸和（或）使君子氨酸受体，而不是 NMDA 受体。在膜去极化阶段 NMDA 激活的传导则成为主要方面。

NMDA 诱导的电导与红藻氨酸或使君子氨酸受体诱导的电导有些重要的不同之处。首先，由于 NMDA 诱导的电导反应的激活是电压依赖性的（接近静息膜电位离子载体被 Mg^{2+} 阻断），它们是再生性的并随着去极化而增加。其次，NMDA 受体激活的电导除增加膜对单价阳离子的通透性外（如同使君子氨酸和红藻氨酸的作用），尚能使 Ca^{2+} 明显内流。

近年来有些研究集中于 NMDA 受体在癫痫发病机制中的作用方面。全身或脑室内注射 NMDA 的颉颃剂能预防或抑制癫痫发作，而且药物阻断 NMDA 激活的电导能增加电休克诱导抽搐发作的阈电流。有趣的是，声音诱导癫痫发作的小鼠对 NMDA 颉颃剂 2-氨基-7-磷酸七烯酸的反应，从性质上来看，类似于应用抗癫痫药丙戊酸钠（valproate）所观察到的反应。

在癫痫的离体模型中也发现了NMDA激活的电导在癫痫发病机制中起作用的线索。发育不全的海马切片中同步后放电能被NMDA受体阻断，这种阻断也能减少许多致痉剂，包括$GABA_A$受体的颉颃剂荷包牡丹碱所诱导的痫样放电(图1A)。显然对NMDA颉颃剂最敏感的痫样放电的成分是被称为后放电的部分，提示由NMDA受体激活的电导在维持以发作性放电(或抽搐)为特征的持续去极化的水平中起重要作用。新皮层神经元浸于无Mg^{2+}的介质中诱发的痫样发作的延长，也符合这一假设(图1B)。

NMDA受体在癫痫发病机制中所起的作用，在每日电刺激脑的某一部位而产生慢性癫痫灶的点燃模型中得到证实。虽然大鼠齿状回中的NMDA受体在正常情况下并不参与突触电位的产生，但在重复电刺激(点燃)杏仁核或海马连合后，能变得主动参与突触传递。

从外科手术治疗癫痫所取得的人类皮层切片的神经元的细胞内记录中，提示NMDA激活的电导可能是基于细胞、外局部刺激所诱发的突发反应。如图1C所示，选择性NMDA受体颉颃剂氨基磷酸戊酸能阻断这种反应，这种作用并不伴随典型的EPSP的任何改变，也不改变这些神经元对重复点燃(如细胞内给予去极化电刺激的反应)的反应能力。尽管由于缺少非癫痫病人的脑的对照资料，而不能肯定这些反应对人产生癫痫的新皮层是否有特异性，但在点燃现象中所见NMDA激活的受体参与的事实提示这些受体在人慢性癫痫中起作用。

与人类癫痫发病机制有关的最后一点是，与NMDA结合的离子载体开放引起的明显的Ca^{2+}内流。Ca^{2+}进入细胞能激活许多细胞内的分子反应，导致神经元兴奋性的长期改变，并引起可逆的，在极个别情况甚至是不可逆的神经元损害。

关于NMDA受体在癫痫发病机制中的作用的工作，还只是起步，如果这个初步报告对今后的工作有启示的话，则有希望成为令人鼓舞的研究新方向。

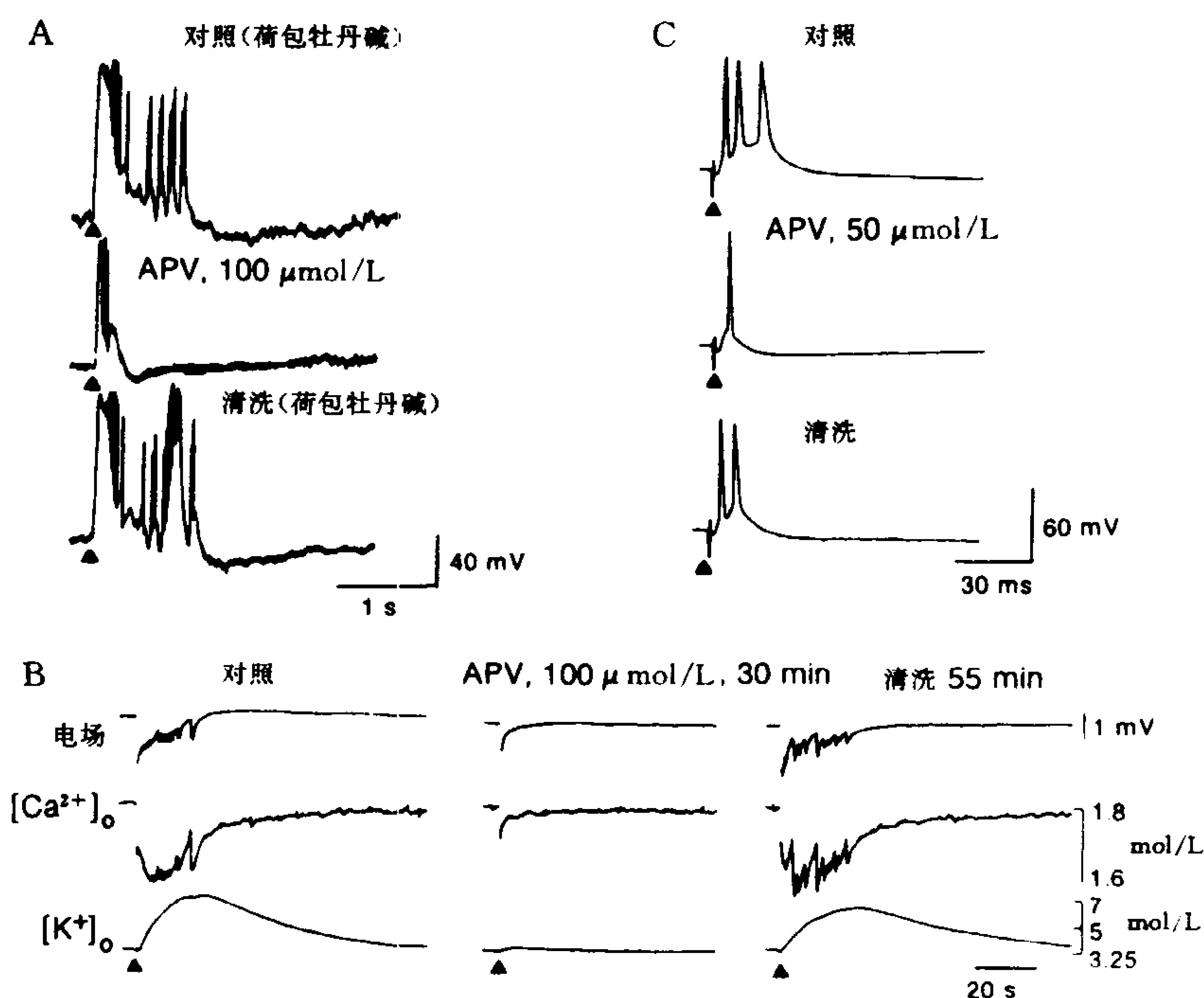


图1 A. NMDA受体颉颃剂DL-2-氨基-5-磷酸戊酸盐(APV)对癫痫样放电的影响。记录自浸于致痉剂荷包牡丹碱的培养液中的人新皮层切片。注意APV引起的癫痫样反应的降低以后放电尤为明显。B. 类似强直-阵挛发作的痫样放电延长，系浸于无Mg^{2+}培养液中的人新皮层切片对局部刺激产生的反应(对照组)。这些放电能被APV可逆性的阻断。C. 通过对浸于正常介质中的人的癫痫神经元进行细胞内记录，从药理学方面证明NMDA激活的电导以刺激诱发的胞内记录的簇状放电为基础。离体APV灌注过程中第一颞回的一个神经元产生的簇状放电能被可逆性阻断。本图中三角形示细胞外局部刺激(单一的电休克)的时间。

参考文献

Cotman CW, Iversen LL (1987): Excitatory amino acids in the brain. Focus on NMDA receptors. *TINS* 10:263–265

Mayer ML, Westbrook GL (1987): The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol* 28:197–286

Meldrum B (1985): Possible therapeutic application of antagonists of neurotransmitters. *Clin Sci* 68:113–122

Massimo Avoli

武勇琴 译 吕传真 陈国治 校

第 二 卷

人工智能的最新进展

人工智能(AI)在50年代出现以来,通过两个目标的相互作用塑造了AI领域。第一个目标是使AI的基本原则具体化,即赋予智能一个信息处理的形式,该形式独立于使用它的物理实体。第二个目标是理解一个物理系统应具有的、可支持智能的特性,这个目标使AI与神经系统联系起来,并且在一定意义上是第一个目标的补充。与精神哲学上的传统方法相对照,AI把相关问题的理论研究与复制智能组成部分,如记忆、推理和学习等能力的尝试结合起来。AI还与知觉和行为的理论及实践方面有关(如视觉和视觉认知,听觉和语言理解,计划和运动控制)。对AI很基本的、理论和应用相结合的策略,为认识论中的一些老问题提供了一个新的角度,并导致在数学逻辑和计算科学方面全新学科的发展(正确性保持,关于知识的推理,启发和搜索方法,知识库系统)。

一般概念

智能系统理解的层次 智能,被认为是信息处理现象,可在三个不同层次上研究。最高层次与计算理论有关,在这里问题表征为一种信息到另一种信息的映射,并且分析这一映射的抽象性质。在居中层次,要为映射选择算法,除了其他因素外,决定算法选择的是输入和输出表象的性质。在最低层次是实现的细节,如表象在物理上的实现和算法。

一种设想认为,智能可以从其自然底物——神经系统——分离出来研究。提出这一设想的基础是在信息处理系统的描述中存在抽象计算层次。在David Marr的一个例子中,把智能研究比拟为理解鸟飞行现象的问题,一旦空气动力学中的相关问题(类似信息处理的计算层次理论)被阐明,羽翼解剖学和羽毛的微观结构都理解得更好。

作为智能基础的表象 目前,多数AI和相关领域的研究者们相信,外部世界的相关特征的内部表象是人工和生物信息处理器智能行为的前提。学会表示世界、维持变化情景的表象和使用它们达到行为目标,被认为是智能的基本组成成分。

相信信息处理和使用层次的独立性,导致以抽象计算这一概念为中心的表象理论的出现。对一个特定任务的表象模式的适宜性进行评价的一个计算因子是通过该模式使之变得明确的一种信息。例如,人们期望博弈系统以直接显示迫近的威胁和攻击的机会的方式表示棋盘的状态(即代表不同方格的符号的一维向量所不能实现的)。同样,机器人导航器应保持一种类比,即其环境的地图似 的表象,因为任何其他的方式(例如编码各种障碍物位置的命题集合)用起来都更麻烦,尽管在原理上与地图等价。关于表象选择的第二个考虑是其计算的易处理性。这样,当一种维持其活动的所有后果的明确表象的计划模块应用到现实生活的情况时,可能需要按指数增长的对策。

对经典观念的挑战

近年来,如上概述的,AI的标准观点反复受到挑战。第一,细致表象的需要受到质疑。例如,Marr的工作之后,人们就假设视觉系统的最终产物应该是环境的三维重构。基于这一假设的研究计划,对立体觉和运动知觉这样的低层次视觉过程的理解取得了实质性进展,在这些领域中强有力的数学方法被用来鉴别和应用与视觉重构的初始阶段有关的计算上的约束。相比之下,越来越明显的是,像导航和识别这样的较高层次视觉过程,可能更好地为并不尝试完全三维重构的表象所介导。

第二个挑战的出现与试图把AI系统嵌入实际环境(与人工地限制问题范围相对)而遇到的困难有关。使AI在实际环境工作似乎需要一种广泛而生态上有效的知识库。例如,在视觉识别中,这个问题反映为对物体和场景表象的巨大的库的需要上。

迎接这些挑战的自然方法是使AI系统学习它们所用的表象格式和通过经验积累必要的实际环境知识。这样,在AI领域中,长期以来作为一个学科被研究的自动学习,可能不仅是适应行为的前提,而且也是获得支持像目标识别或推理等复杂功能所必需的知识的前提。对符号学习算法的计算研究与对一类并行计算装置的广泛研究是互补的,这类装置被称为人工神经网络(ANN)。在ANN(目前它们在结构和功能上与实际的神经网络很少相似),表象和计算分别相应于简单处理单元的网络中活动的模式和激活的扩布。ANN的学习是通过使系统的行为更接近预置目标的方式,改变单元间的联系权重完成的。

趋势

表象、学习和记忆 如上概述,表象概念的演化和学习及自身组织新的范例的发展,影响了AI的一些基本问题。一个例子是概率学习的计算理论的发展,该理论试图鉴别各类可通过有效步骤从示例中学习的那些种表象。另一个例子是对分布动力学系

统中表象和学习的理解,这样的系统是用线性代数、统计学、动力学系统理论和函数模拟法等提供的标准数学工具分析 ANN 时开始出现的。这样的认识可导致记忆在 AI 中感知作用的增强。特别地,基于特殊经验记忆的而不是基于细致计算的机制,可能在从自动推理及专家系统到视觉识别范围的应用中证明是有用的。

计算神经科学　为推理、记忆、知觉和运动控制方面的各种问题构建有效表象的困难,促使在认知科学内的不同分支间的密切合作。在行为层次上,在生物系统中表象的心理学研究的贡献变得更重要。在神经生物学中,计算神经科学这一新领域包括了从膜通道、受体到(真实)神经网络的所有层次上神经功能的计算模型的发展。从概念上来说,计算神经科学把源于 AI 的表象和计算的思想、复杂系统数学和可追溯至 McCulloch、Hodgkin、Huxley 及 Hebb 的神经生物学模型化的传统等结合为一体。

参考文献

Fischler M, Firschein O (1987): *Readings in Artificial Intelligence*. San Mateo, CA: Morgan Kaufman

Marr D (1982): *Vision*. San Francisco: Freeman

Posner MI, ed. (1989): *Foundations of Cognitive Science*, Cambridge, MA: MIT Press

Various authors (1988): Artificial Intelligence. *Daedalus*, Winter 1988. (*Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences*, 117:1)

Shimon Edelman, Tomaso Poggio

韩明虎　译　杨雄里　校

人皮层神经元细胞系

在人体所有器官系统中,中枢神经系统研究最为困难。中枢神经系统非常庞杂,不但含有好几百种神经细胞或神经元,而且还有几种不同的胶质细胞或支持细胞。另外,中枢神经负责信息传递和整合的神经元在成年后不能再生,这种再生能力缺乏常常是神经损害性疾病的发病基础。同时,这种特点也妨碍了对神经元功能作广泛的分子水平活动特征的描述,因为这需要在体外获得连续而均一的培养细胞。

以前,为了达到这一目标,曾采用了许多方法。原代培养时,将从胚胎或新生动物取到的、含有所需细胞的组织放入有利于所需细胞生存而不利于其他细胞生存的环境。这种原代培养常含有所需表型特征的成熟细胞,但这些细胞生存时间有限,需要经常制备。体细胞杂交使体细胞融合所需细胞产生连续分裂细胞而形成细胞系,这种细胞系本身不稳定,随着时间推移会丢失多余的染色体。最近,反转录病毒载体被用来引导癌基因(使细胞无限增殖或使细胞转化的基因)进入原代培养的神经细胞以产生细胞系,可是所产生的大多数神经元系不含成熟的或所需的神经元表型特征。细胞最常见的是从神经源的肿瘤分离,一般来说,肿瘤细胞更容易适应体外培养环境。肿瘤如嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤已产生了许多有用的细胞系。然而这些细胞一般不表现成熟的表型特征,并且大脑皮层区域还没有发现肿瘤,而神经生物学家对这一区域有着普遍兴趣。我们则用低增殖且神经元迁移紊乱而致单侧巨脑患者的大脑皮层组织建立皮层神经元细胞系。

我们从一个因患顽固发作疾病而进行半球切除的患儿获得皮层组织。正常神经细胞在胚胎 5 个月或 6 个月时停止增殖。与正常神经细胞不同,该患者明显不接受停止增殖的正确信号,因而不能正常发育成熟。由于这些细胞稍欠成熟,数量较通常多,这就使其可用做建立细胞系的材料。从灰质分离的细胞放入含血清的培养基,近一个月后,除所要筛选的 HCN-1 和 HCN-4 长成两个集落外,其余细胞均死亡。HCN-1 细胞尤具明显特征,在它们的未分化状态,这些细胞像上皮细胞没有长突起,细胞培养能长满,但生长过度则产生接触抑制,倍增时间慢,大约需 72h,核型分析显示染色体数目为 46 ± 2,因此这些细胞不是成熟神经元,而是通常由体外培养的胚胎组织分离出的非成熟神经细胞。为确认它们是神经元,要进行免疫细胞化学分析。HCN-1 细胞表达神经丝蛋白,该蛋白质是成熟神经元较典型和特异的标志。另外,它们表达神经元特异性烯醇酶,而不表达非神经元的标志如胶质纤维酸蛋白、S-100 蛋白和髓鞘碱性蛋白。未分化细胞主要表达钾通道,没有电兴奋性,但分化的 HCN-1 细胞有电兴奋性。

已知许多化学因子和生长因子能引起多种细胞生化和形态的成熟或分化。因此,我们观察了多种因子对 HCN-1 细胞的生长和形态影响,特别是神经生长因子、胰岛素、地塞米松、佛波酯、TPA、抗坏血酸、二丁基酰 cAMP、IBMX 和视网膜酸单独及多种组合情况下的作用。使用 IBMX、神经生长因子和二丁基酰 cAMP 后长成的细胞形态成熟,且完全停止分裂。分化的 HCN-1 细胞突出形态变化是出现

多极、长且分枝的突起,突起上有棘突和曲张体,轴突生长丘明显。除去分化因子则引起突起回缩,但这些分化细胞不再分裂。在分化细胞,神经丝免疫反应性和 NSE 仍然存在,同样没有非神经元标志。

神经元功能的另一个重要方面是神经递质。神经递质是神经元在其树突接受信号后所释放的化学信息,神经递质是这些细胞系的重要特征。在 HCN-1 细胞中可见多种常见于大脑皮层的神经递质,如血管活性肠肽、生长抑素、缩胆囊肽、GABA 和谷氨酸,而在大脑皮层一般见不到的神经递质则没有。

最近,这些细胞被移植到鼠脑。引入其他成分和酶进入这些细胞并且确定它们是否表达是有意义的,目前进行的研究是想确认这些细胞是否能表达那些像帕金森病的神经疾病的缺乏酶。HCN-1 细胞也可用于研究神经元分化的确切机制。

与单侧巨脑相关的独特病理可反映在其适应于体外培养条件的能力。体外培养时,它会出现不完全成熟神经元的连续增殖,但这些细胞也不像用于组织培养的许多中枢神经肿瘤细胞那样原始。成功地用这类组织制备神经元细胞系表明,从这类遗弃组织构建细胞系可使其获得更广泛的用途。这样的体外培养系统应有助于解释神经元功能。

参考文献

Cepko C (1988): Retrovirus vectors and their applications in neurobiology, *Neuron* 1: 345 − 353

Gahwiler BH (1988) Organiotypic culture of neural tissue, *Trends Neurosci* 11: 484 − 489

Lendahl U, McKay RD (1990): The use of cell lines in neurobiopsy, *Trends Neurosci* 13: 132 − 137

Ronnett GV, Hester LD, Nye JS, Connors K, Snyder SH (1990): Human cortical neuronal cell line: Establishment from a patient with unilateral megalencephaly, *Science* 248: 603 − 605

Gabriele V. Ronnett
毕 钢 译 陈宜张 校

小神经胶质细胞与营养因子产生

脑巨噬细胞,也称小神经胶质细胞,已重新成为新的研究焦点,这归因于小神经胶质细胞对神经发育和再生重要作用的发现。由此提出小神经胶质细胞有着神经营养和胶质营养的特性。许多神经性疾病伴随着脑巨噬细胞形态学和生理学的改变,这进一步证实了上述观点。本文概述了小神经胶质细胞的营养特性及其在中枢神经系统神经病理状态中可能的意义。

小神经胶质细胞的三种表型

小神经胶质细胞于 1932 年由 del Rio Hortega 首先发现,他在银染的组织切片中观察到有别于星型胶质细胞、少突胶质细胞和神经元的细胞存在,它们有着很小的胞体和一些有分支的长突起。自小神经胶质细胞发现以来,有关其起源和功能一直存在着争论,不过现在似乎已证实,它不同于骨髓源性的单核细胞亚群,后者在血脑屏障闭合前或短暂的破坏后侵入脑中。

小神经胶质细胞可以是分支、阿米巴样或反应性三种表型。阿米巴样状态主要存在于发育期,在成年期消失并被分支表型所代替。在某些情况下,如受损时也可出现反应型。在后一情况,很难区分入侵的巨噬细胞和小神经胶质细胞。可是,考虑到巨噬细胞和小神经胶质细胞的共同的单核细胞源性,它们之间的区分显得并不十分重要。

阿米巴样和反应型小神经胶质细胞作为吞噬细胞,可能清除在发育过程中和成年时细胞死亡产生的碎片。小神经胶质细胞三种表型间的相关性尚不清楚,可能阿米巴样表型分化成静止的分支表型,而这些静止细胞又能被激活。因此,虽然不能排除分支的静止状态小神经胶质细胞有营养功能,但阿米巴样和反应表型小神经胶质细胞可能有很强合成生长因子的能力。与此有关,研究在发育过程中和成年期调节小神经胶质细胞表型互变的信号显得非常重要。到目前为止,已观察到中枢神经系统损伤时,很有可能损伤细胞释放的物质参与了小神经胶质细胞的激活。虽然有研究表明,神经递质或特异的蛋白质如 MBP 在体外能够激活小神经胶质细胞,但尚未鉴定出作用于体内的激活剂。

小神经胶质细胞的激活

小神经胶质细胞纯化技术的发展促进了其营养功能的研究。事实上,从胚胎或出生后早期的脑中可以获得 95% 纯度的小神经胶质细胞。与外周巨噬细胞一样,细菌脂多糖(LPS)能够激活小神经胶质细胞。脂多糖刺激后,小神经胶质细胞合成并释放存在于外周的两种淋巴因子,即白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)。虽然 LPS 对上述淋巴因子的释放可能是直接作用,但是很明显 LPS 可以促进 IL-1α、IL-1β 和 TNFα 的 mRNA 转录。

小神经胶质细胞可以合成 IL-1 和 TNF,但星型胶质细胞能否合成、释放这两种淋巴因子尚有争论。用高纯度的星型胶质细胞和小神经胶质细胞进行体外实验,未能证实星型胶质细胞能否合成上述淋巴因子,但不能排除体内和体外状态、不同种系之间存在着某些差异。

事实上,神经生长因子(NGF)的分泌存在着种系差异。神经生长因子能够刺激外周交感和感觉神经元、中枢胆碱能神经元的存活与分化。可是大鼠小神经胶质细胞在体外经 LPS 刺激后能分泌 NGF 而小鼠细胞则不能。这种种系的差异可能与各自的发育阶段不同有关,但最后都产生 NGF 的合成和释放。实际上,小鼠小神经胶质细胞能够调节 NGF 的合成,但这种作用是通过间接途径,即通过刺激星型胶质细胞 NGF 分泌实现的。

从上面的例子了解到小神经胶质细胞的营养功能可分为直接与间接作用。TNF 和 IL-1 的直接营养作用已有报道,如 IL-1 刺激星型胶质细胞的增殖,TNF 有着很强的促血管生长作用。另外,小神经胶质细胞在正常或血脑屏障受损后均表现出正常的巨噬细胞功能,特别是在抗原递呈、调节脑内淋巴细胞的增殖。

小神经胶质细胞间接的营养功能近来在体外得以证实,如 IL-1 能引起星型胶质细胞 NGF 的释放。这些外周研究的结果可以引申到中枢。实际上,坐骨神经的损伤伴随着损伤水平 NGF 合成的增高,这种 NGF 由神经膜细胞产生和分泌后,在感觉纤维内逆行输送到胞体然后发挥营养功能。神经膜细胞合成 NGF 的刺激物来源于游至损伤处已激活的巨噬细胞所释放的 IL-1。这一例子现可扩大到中枢神经系统,并表明免疫系统与神经系统之间的协同作用。

意义

小神经胶质细胞与其他细胞之间的协同作用并不局限于 NGF 合成的调节,也不局限于损伤状态下。事实上,小神经胶质细胞很有可能在成年期也发挥直接或间接的营养作用。这样我们可以设想,神经元的存活、修复和可塑性有赖于小神经胶质细胞的生理功能的完整。到目前为止,还没有直接证据证明小神经胶质细胞在体内调节神经元的可塑性,不过,近来对各种病变脑的观察提示了小神经胶质细胞的这种重要功能。这些研究中,最引人注目的结果是来自对艾滋病性痴呆患者脑的观察,其免疫缺陷病毒的免疫反应性似乎完全与小神经胶质细胞有关。小神经胶质细胞能够直接或间接地调节富含胆碱能神经元和末梢脑区的 NGF 水平,进一步证实其在痴呆中的这一作用,而且小神经胶质细胞在脑内的广泛分布显著地表明其营养作用并不局限于单一细胞类型。

参考文献

Giulian D, Baker TJ (1986): Characterization of ameboid microglia from developing mammalian brain. *J Neurosci* 6:2163－2178

Hetier E, Ayala J, Denèfle P, et al. (1988): Brain macrophages synthesize interleukine-1 and interleukine-1 mRNAs in vitro. *J Neurosci Res* 21:391－397

Jordan FL, Thomas WE (1988): brain macrophages: Questions of origin and interrelationship. *Brain Res Rev* 13:165－178

Mallat M, Houlgatte R, Brachet P, Prochiantz A (1989): Lipopolysaccharide-stimulated brain macrophages release NGF *in vitro*. *Dev Biol* 133: 309－311

Perry VH (1988): Macrophages and microglia in the nervous sytsem. *TINS* 11:273－277

Spranger M, Lindholm D, Bandlow C, et al. (1990): Regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in the rat central nervous system: Comparison between the effects of interleukine-1 and various growth factors in astrocyte cultures and *in vivo*. *Eur J Neurosci* 2:69－76

Alain Prochiantz
蒋春雷 译 路长林 校

少突胶质细胞与轴索生长抑制因子

在成年哺乳动物中枢神经系统(CNS)中,神经纤维的伤害一般是永久性的。但是,几年前已经清楚了再生能力很差不是由于成年 CNS 神经元缺乏内在的再生能力。例如,把外周神经系统(PNS)(此处的轴索有可能再生)的一条神经移植到损伤的 CNS 纤维,成年 CNS 神经元伸向移植体、延伸很长一段距离(见 Aguayo 的有关部分)。把 CNS 组织放入组织培养皿中,也能使轴索再生。因此,了解 CNS 轴索再生能力的线索似乎存在于这些纤维所处的微环境。有两个假说能解释这些结果。一是认为成年 CNS 轴索再生能力差是因为缺乏促进轴索

生长的因子(如营养因子、细胞粘附分子和促生长的分子)所引起。第二个假说认为在成年 CNS 中存在有活性的、抑制再生轴索生长的分子。我们研究组得到的结果支持后一种假说。我们认为存在于少突胶质细胞表面和 CNS 髓鞘内的轴索生长抑制因子,对于了解哺乳动物 CNS 的再生、发育和可塑性是很重要的。

组织培养实验证明,在 CNS 髓鞘内和少突胶质细胞表面存在轴索生长抑制因子

在组织培养中给予神经生长因子(NGF),围产期的大鼠感觉或交感神经元可使轴索延长。给这些轴索机会让它们向移植的 PNS 神经(坐骨神经)延伸或向 CNS 纤维束(视神经)延伸,许多纤维进入和通过 PNS 移植体而延伸,但在视神经没有发现纤维(图 1)。当抑制物中的细胞通过反复冻融而被杀死时,这些结果仍未改变。这些实验中视神经的这些纤维的缺乏,不能用缺乏营养因子来解释,因为给予高剂量的 NGF,杀死的移植物不能产生任何别的营养因子。它也提示存在一个对抗轴索延伸的视神经的环境,此环境甚至在移植体细胞死亡后仍然存在。分离的视神经细胞和严格排除有轴索的独特类型的神经元共同培养,这些细胞在别的致密覆盖的培养皿中形成无轴索的小岛,通过免疫标记物证实这些细胞是分化了的少突胶质细胞。CNS 髓鞘内成分由

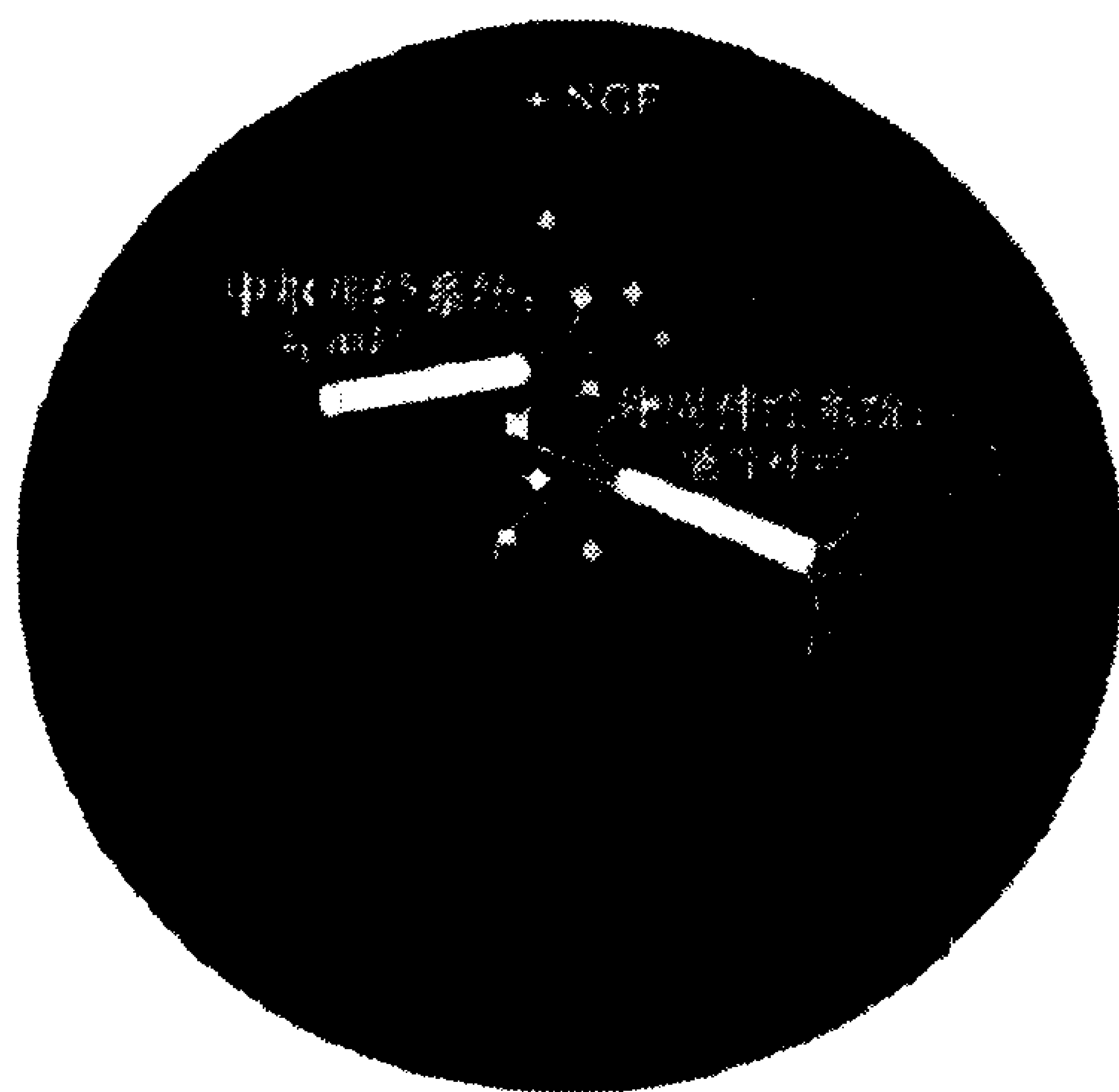


图 1 组织培养实验。显示在 CNS 神经元轴突再生的失败,给予营养因子不能逆转。当围产期的大鼠交感神经元在培养皿中生长,给予神经生长因子(NGF)后,它们把轴突伸进和沿着一条移植的坐骨神经伸长。然而在相似的一条视神经则没有发现轴突,尽管纤维可与神经的末端接触。这个实验提示视神经移植体的条件与轴突生长不相容。

少突胶质细胞产生,当在组织培养中用作基质时,强烈地抑制轴索生长。而 PNS 髓鞘内成分则支持轴索的伸长。把成年神经细胞瘤或神经元作为组织培养底物植入成年 CNS 部分,进一步证实和发展了上述结果。细胞几乎专一地粘附在灰质,使轴索伸长。

轴索生长抑制因子的分子特征

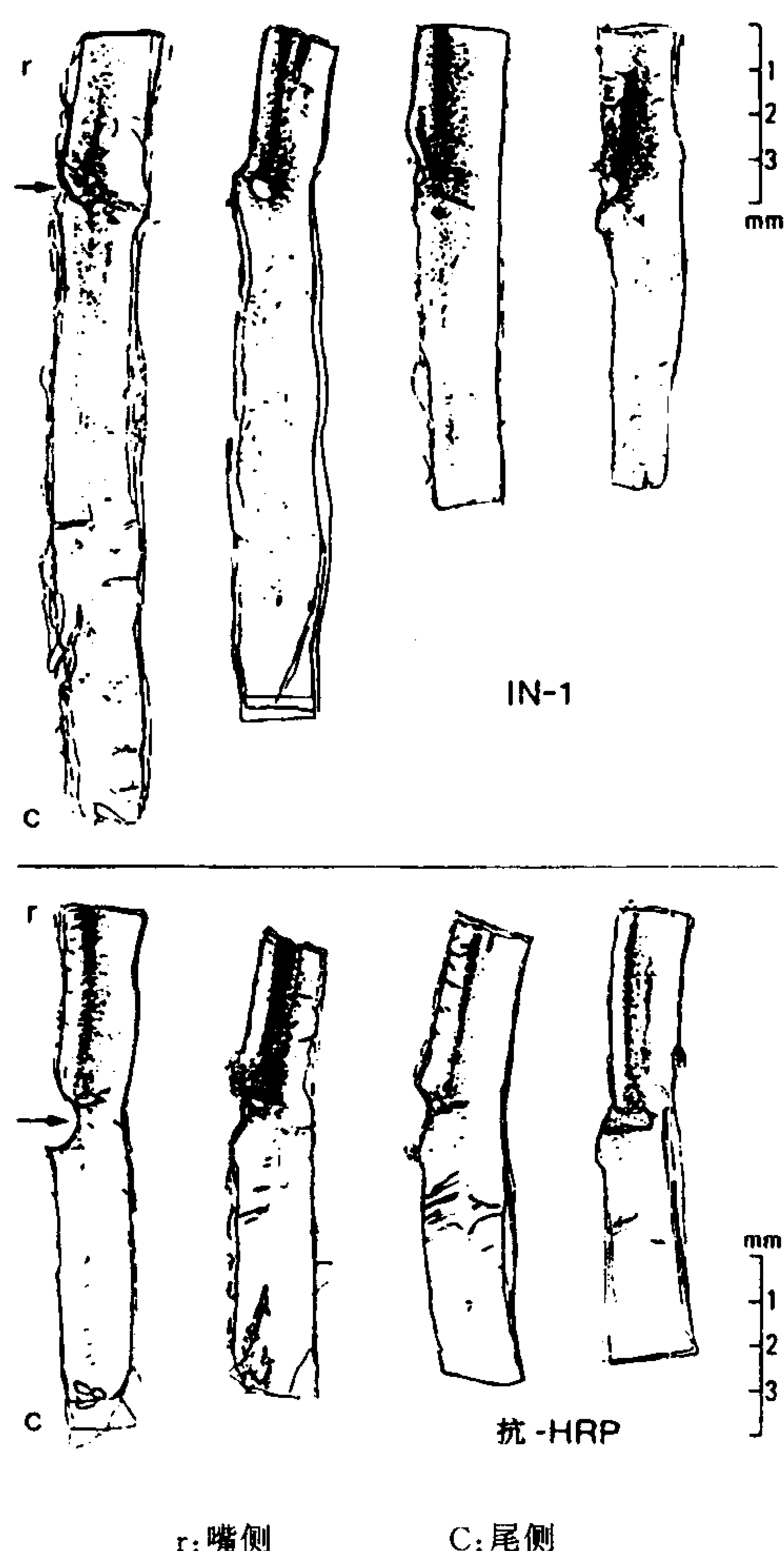
已经用大鼠 CNS 髓鞘作为原材料试图纯化和弄清楚参与生长抑制作用的蛋白质。蛋白质由 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,经凝胶提取并组装进入人工脂质体后,从相对分子质量为35 000和250 000凝胶条带得到的蛋白质能够恢复生物学活性。从这些条带得到的活性蛋白现称为轴索生长抑制因子 35 000 和 250 000(NI35 和 NI250)。经凝胶纯化的材料被用来免疫小鼠和家兔,制备了抗轴索生长抑制因子的单克隆抗体和多克隆抗血清。单克隆抗体 NI-1 可有效地颉颃来自 NI35 和 NI250 以及来自体外分析的完整的髓鞘抑制活性。这提示,NI35 和 NI250 蛋白有分子相关性。而抗体对检测体内轴索生长抑制因子的功能意义研究也有帮助。轴索抑制因子更深入的分子分析有待于这些蛋白质进一步的纯化和分子克隆。

轴索生长抑制因子与成年 CNS 再生缺乏相关的体内证据

在最近的实验证实,中和轴索生长抑制因子后,成年大鼠 CNS 内损伤了的纤维可以再生。在一系列实验中,大鼠在出生时,经 X-线照射。这个处理几乎完全杀死了少突胶质细胞的前体,导致动物无 CNS 髓鞘和极少数少突胶质细胞。在完全损伤皮质脊髓束(CST),通过顺行追踪技术,可以显示再生纤维向损伤部位尾侧伸长了 10mm。而对照动物,发芽的纤维向损伤部位尾侧伸长不到 1mm。在损伤部位,而不是别的正常成年大鼠,用 IN-1 抗体颉颃轴索生长抑制因子时,可得到相似的结果。另外,(图 2,上),再生 CST 纤维伸长了 10mm 以上,超过了损伤部位,而使用直接对抗辣根过氧化物酶(HRP)的对照抗体,没有得到向损伤部位伸长 1mm 的芽(图 2,下)。然而,在这两种实验方法中再生纤维的数目都很少。进一步的实验必须确定再生纤维是否达到了支配的任何靶部位。

在发育期间和 CST 可塑性中,轴索生长抑制因子可能的作用

除对再生有重要影响外,少突胶质细胞上的轴索生长抑制因子在脑发育和可塑性方面可能有重要作用。随着纤维生长的停止,分化了的少突胶质细



r:嘴侧　　C:尾侧

图2 大鼠脊髓纵切片。动物脊髓背侧(包括CST)被损伤,2～4星期后,通过皮层注射麦芽凝集素辣根过氧化物酶(WGA-HRP),对CST轴突进行顺向追踪。在IN-1抗体处理的动物(上部),损伤部位的远端几mm处(箭头所示)可观察到标记纤维(小点),然而,接受直接抗HRP(抗-HRP,下部)对照抗体的动物,检测到标记纤维向损伤尾侧延伸不超过1mm。

胞区域性出现与发育中的轴索生长抑制因子极为相关。在纤维生长很迟才出现的区域像CST或小脑,少突胶质细胞的分化也推迟,仅在最后纤维伸入这些区域时才开始分化。轴索生长抑制因子的出现与纤维生长的终止存在因果关系或仅与之相伴随目前还不清楚。对于很迟才生长的像CST样的纤维束,则是特殊的情况。在脊髓水平,这个束的生长纤维被较早的传导束包围,而那里已存在分化了的少突胶质细胞,髓鞘正在形成。在大鼠,可以显示这些邻近传导束限制了CST区域,也限制了它的纤维生长。在X-线照射或IN-1抗体处理的动物,CST纤维进入背侧柱和附近灰质。在这些动物的脊髓横切面上,CST纤维覆盖的区域显著加大。这些发现提示在CST纤维的导向中,轴索生长抑制因子在起作用。

出生后和成年的哺乳动物CNS能对损伤起反应,并随着轴突联系的重塑(称可塑性过程),改变功能需要。这个过程需突起的生长,除出生后早期阶段外,仅限于作用部位特定的层和区。在这些部位,纤维的髓鞘没有形成,分化了的少突胶质细胞很稀少。轴索生长抑制因子对限制这些部位纤维的生长具重要的功能,在某些程度上保持发育期和出生后早期阶段形成的连接模式。然而,与此同时,它们的存在将妨碍任何主要的连接重塑,甚至在需要的情况下也如此(如在脑神经核或纤维缺失或变性后)。在这些情况下,消除这些抑制活性是有用的。能否改善功能,到目前仍无答案。但是,在某种意义上,轴索生长抑制因子的进一步分析可能会提高我们对再生、可塑性和哺乳动物CNS发育的了解。

参考文献

Aguayo AJ (1988): Axonal regeneration from injured neurons in the adult mammalian central nervous system. In: *Synaptic Plasticity*, Cotman CW, ed. pp 457－484. New York: Guilford Press

Patterson PH (1988): On the importance of being inhibited, or saying no to growth cones. *Neuron* 1: 263－267

Reier PJ, Bunge RP, Seil FJ, eds. (1988): *Current Issues in Neural Regeneration Research*, *Neurology and Neurobiology*, vol.48, New York: Alan R Liss

Schwab ME (1990): Myelin-associated inhibitors of neurite growth and regeneration in the CNS. *TINS* 13: 452－456

JosefP. Kapfhammer, Martin E. Schwab
邬俭 译　陈宜张 校

长时程增强和记忆

长时程增强(LTP)是首先在哺乳动物的海马(CA1区)和齿状回被观察到的一种突触功效的持久性改变。LTP是脑中学习记忆的细胞基础的一种可能机制。LTP可由传入纤维的短暂强直刺激产

生，表现为突触后反应增强。图 1 提供从海马 CA1 区记录的 LTP(胞内兴奋性突触后电位和群体放电)的示例。在海马中 LTP 能持续数天到数星期。虽然 LTP 在海马中表现显著，但它能在前脑各处被观察到。

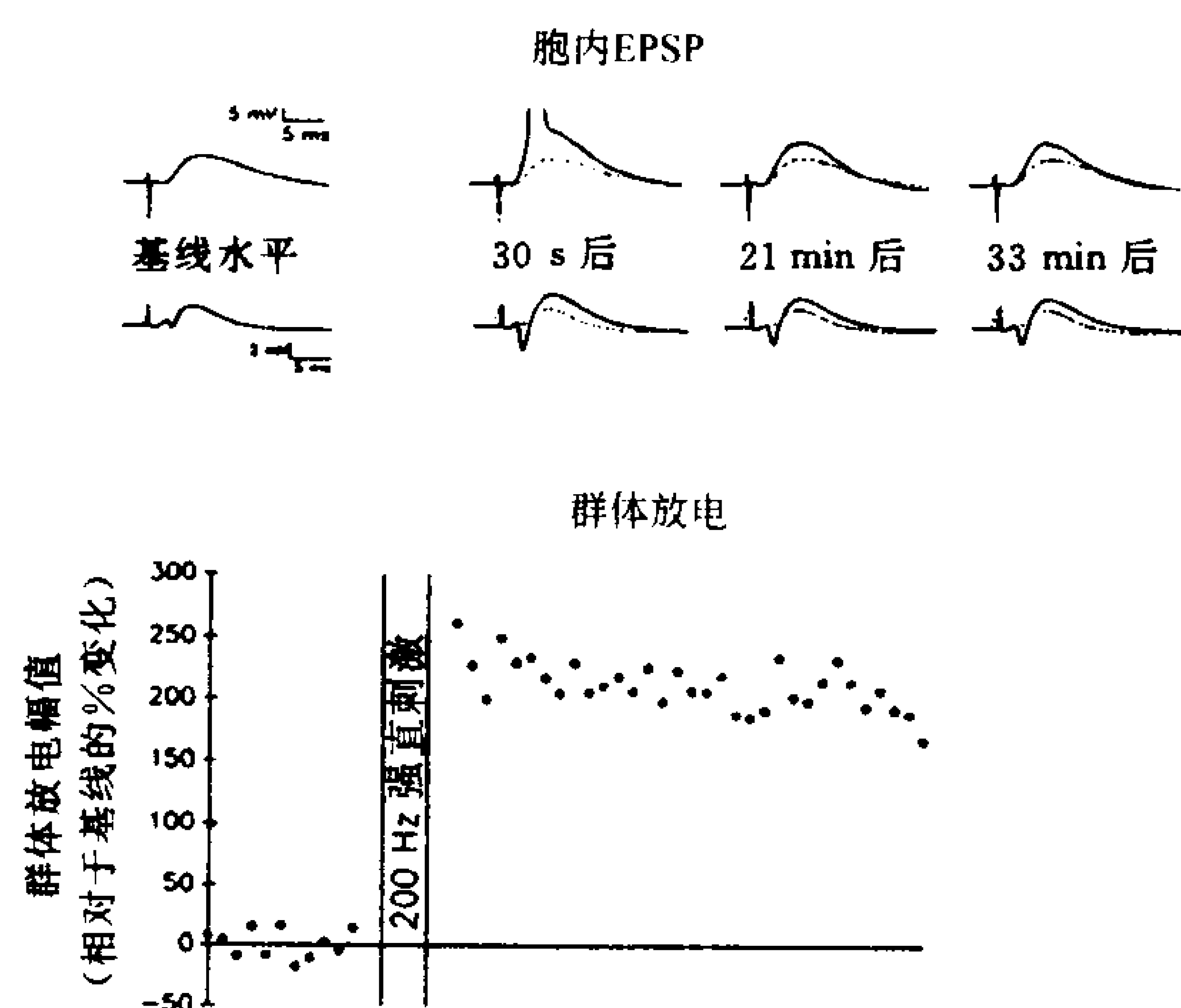


图 1 对到达海马 CA1 细胞的传入纤维强直刺激引起的 LTP。位于上部的是胞内 EPSP 和胞外群体放电，在 200Hz 强直刺激前(基线水平)和刺激后的多个时间(在强直刺激后的反应中以点线表示基线水平)记录到。图下部以 1min 间隔记录刺激前后群体电位的大小。胞内 EPSP 和胞外群体放电的 LTP 于强直刺激后立即出现，随时间慢慢减小。

LTP 的机制

LTP 的产生机制可分成三个阶段：诱导阶段，即诱导产生 LTP 的机制；表达阶段，即 LTP 最初出现的时期，持续几分钟到几小时；维持阶段，即增强的反应继续表达的长时间持续阶段。这些机制已在海马 CA1 区的突触处被广泛研究并得以阐明。有人推测谢弗(Schaffer)侧支(即 CA3 细胞的轴突)到 CA1 细胞的突触处的神经递质是兴奋性氨基酸谷氨酸。CA1 细胞有三种谷氨酸受体亚型：配体门控的红藻氨酸和使君子酸受体(以其强效的激动剂命名)，它们经由 Na^+ 和 K^+ 介导正常的兴奋性突触后电位(EPSP)，配体门控和电压门控的 NMDA(*N*-甲基-*D*-天冬氨酸)受体，这种受体还门控 Ca^{2+} 电导。NMDA 通道允许 Ca^{2+} 流入细胞内，以此在 LTP 中发挥作用。

LTP 的诱导　NMDA 受体/通道在正常情况下被 Mg^{2+} 阻塞，但当突触后膜由于传入强直刺激或电流注入而充分去极化时，电压依赖的 Mg^{2+} 阻塞被去除，允许突触后 Ca^{2+} 内流(图 2)。在强直刺激时 LTP 的诱导能被 NMDA 特异颉颃剂 APV(*D*-2-amino-5-phosphonovalerate)所阻断，也可被胞内注射钙螯合剂或通过防止突触后去极化来阻断。突触增强能通过提高胞外 Ca^{2+}－K^+ 或通过阈下强直刺激和突触后注入去极化电流配合来诱导。经由电压敏感的钙通道激活产生的突触后钙增加也能导致 LTP，这可能是在缺少 NMDA 受体时突触产生 LTP 的基础(如齿状回到 CA3 的突触)。

LTP 的表达　在 LTP 诱导后 NMDA 通道回复到 Mg^{2+} 阻塞的状态。增强的突触后反应由红藻氨酸/使君子酸受体/通道介导，或为经由 Ca^{2+} 依赖机制电导提高的结果，或为突触前谷氨酸释放增加的结果。后者要求突触后结构释放一种可溶性因子(如突触后细胞释放的候选因子包括新合成的蛋白质和花生四烯酸)。

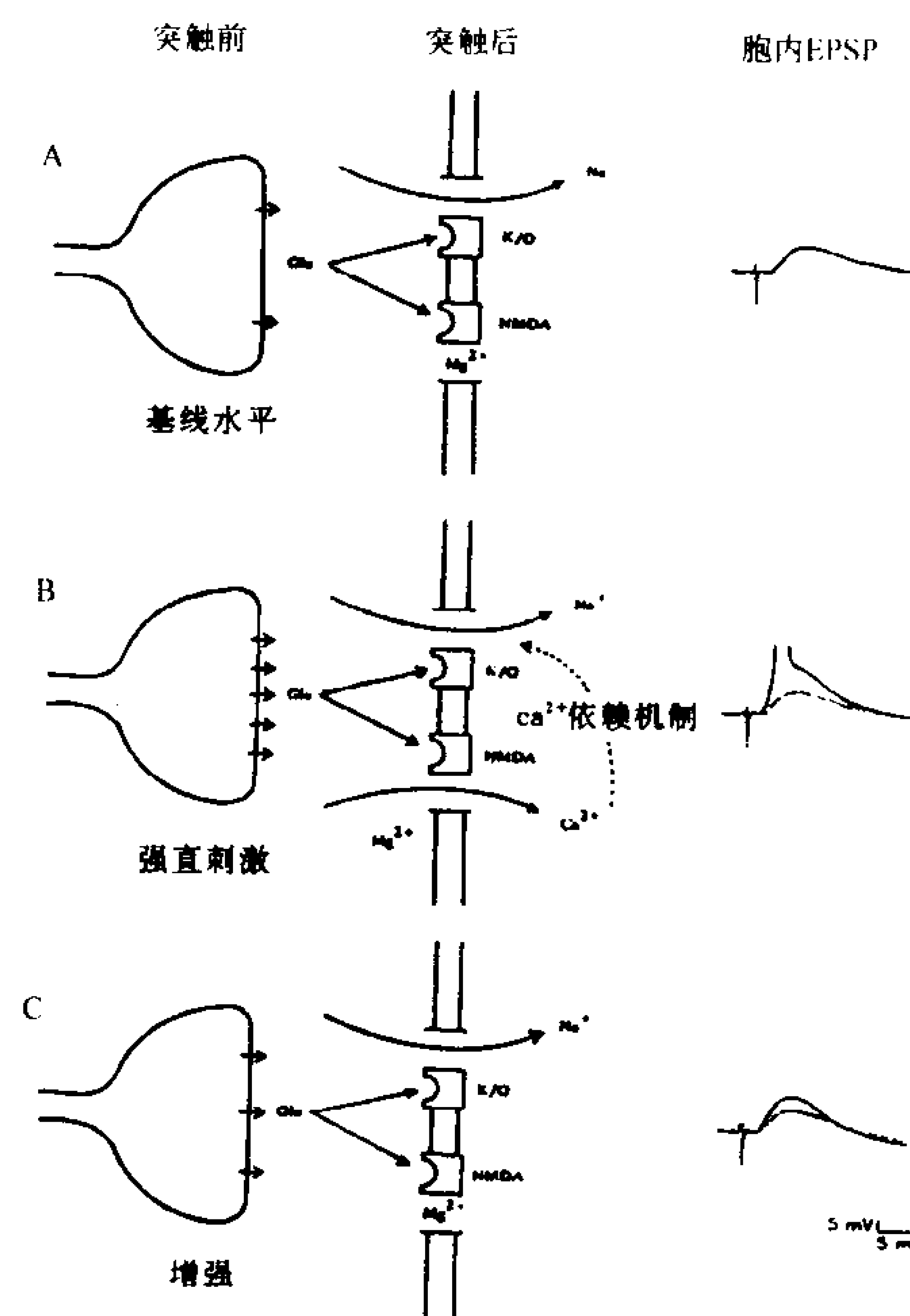


图 2 NMDA 系统参与海马 LTP。A. 基线水平——单个脉冲激活使突触前末梢释放谷氨酸，以激活突触后红藻氨酸/使君子酸(K/Q)受体。它们的激活导致突触后膜 Na^+－K^+ 电导增加和一个 EPSP。Mg^{2+} 阻断 NMDA 系统。B. 强直刺激——强直诱导的去极化去除 Mg^{2+} 对 NMDA 系统的阻断、增加 Ca^{2+} 电导。这又转而激活参与 K/Q 电导增强的 Ca^{2+} 依赖性机制。C. 增强——单个脉冲激活通过增强的 K/Q 相联的通道导致 Na^+ 电导增加。这时 NMDA 系统又被 Mg^{2+} 阻断。

LTP的维持　LTP的维持被认为是由突触后Ca^{2+}增加所触发的。增加的胞内Ca^{2+}可能(1)激活Ca^{2+}依赖的蛋白激酶[蛋白激酶C和(或)Ca^{2+}-钙调节蛋白依赖激酶];(2)激活Ca^{2+}依赖蛋白酶(calpain),暴露新生的谷氨酸受体;(3)触发持续长期的磷酸化底物;(4)参与改变树突嵴形态,以致更多的去极化电流到达树突体;(5)引发导致新突触形成的事件(包括调节性基因激活的可能性)。现在对每种假设都有一些证据。

LTP的特征

网络特性　NMDA受体的参与为LTP的几个限定网络性质提供基础。由于NMDA受体的电压依赖性,LTP表现出其诱导阈值。单个突触不能注入足够的电流达到阈值,因此LTP诱导要求会聚到突触后细胞的传入纤维几乎同步地被一起激活。

输入特异性　LTP仅见于激活的通路,因为需要配体与NMDA受体的结合,非活动输入并不改变。如果一个阈下输入同时和会聚的阈上输入起作用,则阈下通路也将被增强。这种现象(称为联合LTP)提示,LTP可能是从脑内两个或两个以上来源发出的传入纤维关联性联系的基础。

LTP的调制　LTP能为几种神经递质/调质系统所调制。γ-氨基丁酸(GABA)能超极化,对抗去除镁离子阻断NMDA通道所需的去极化。这和与GABA相伴的大幅度分流电导增加一起,减少或阻止LTP的诱导。这种现象在新皮层突触特别明显,在那里经常加入低浓度的GABAa受体的颉颃剂荷包牡丹碱以易化新皮层LTP诱导。去甲肾上腺素和乙酰胆碱通过减小电压依赖和Ca^{2+}依赖的K^+电导,易化LTP的诱导。LTP在与环境诱导突触可塑性的关键期同时的发育早期最为显著,这提示同样的机制决定这两种现象。LTP显示周期节律性及对内源物质(甘氨酸、肾上腺类固醇、阿片)和外源物质(PCP、氯胺酮、四氢大麻酚、酒精和重金属)的调制很敏感,其中许多物质与NMDA系统发生相互作用。

LTP与记忆

LTP作为记忆模型一个的理论上的限制是,活动的突触可能容易被饱和,防止进一步的LTP,因此限制了记忆容量。但是,已经报道存在一些过程,由于这些过程,LTP可被突触激活消除或压抑(在突触后超极化期间,突触激活导致海马长时程突触压抑),这可以解决上述困难。其他形式的长时程压抑(LTD)已在小脑和新皮层观察到。LTD看来与NMDA受体无关,但可能与使君子酸受体有关。

行为上的LTP　假如LTP是学习记忆基础的神经机制,它必须也表现出与行为学习一致的改变。若干实验表明,许多不同的学习经验可以产生海马LTP。在学习经历之前诱导LTP的效应,取决于作业的性质,既可易化、损害随后的行为获得,也可不影响随后的行为获得。使用NMDA颉颃剂可防止空间作业的行为获得,但不影响以前已得的反应,对视觉分辨作业无影响。虽说以上资料与LTP在学习记忆中的作用一致,但还不完整,也有些冲突。这提示需要谨慎地诠释LTP在行为学习中的意义。

因为LTP相当持久,又位于学习记忆相联系的脑区,且它的出现与行为学习相关,因此不失为哺乳动物脑内储存信息的一种有希望的候选机制。如果LTP是脑记忆的基础,则必须证实它是学习过程所特异的,当它被阻断时,将阻碍行为学习。此外,必须考虑被储存的信息的性质、储存和再提取方法,以及是如何与其他脑功能相整合的。

参考文献

Collingridge GL, Bliss TVP (1987): NMDA receptors—their role in long-term potentiation. *Trends Neurosci* 10:288－293

Gustafsson B, Wigstrom H (1988): Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 11:156－162

Teyler TJ, DiScenna P (1984): Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Res Rev* 7:15－28

Teyler TJ, DiScenna P (1987): Long-term potentiation. *Ann Rev Neurosci* 10:131－161

Teyler TJ, Aroniadou V, Berry R, Borroni A, DiScenna P, Grover L, Lambert N (1990): Long-term potentiation in neocortex. *Seminars in Neuroscience* 2:365－379

Timothy J. Teyler

徐祥敏　译　杨雄里　校

认知功能:性别差异和激素的影响

西方文化中,一般认为男人和女人不管是各种智力或解决问题的行为都存在着差异。妇女在言语表达测试比男性更好一些,例如在拼字和言语的流畅方面,这种测试是将声音或它们所含的字母强行

联系而产生单词。妇女还在需要快速比较浏览的测试及某些运动程序熟练程度上也比男性强,这种测试被称为认知速度。男性正相反,在空间能力上表现更为突出,特别是什么地方需要想象转换和什么地方需去掉图形。男性还在数学和直接针对远期目标的运动技能上占优势。

因此,女性刻板的认识形式有益于其言语或发音的能力,如小幅度的手工操作及快速一致的协调配合;相反,男性的认识形式有益于大幅度的运动技巧、空间能力(包括物体定向的矫正)及数学能力。人们认为,这两种形式的性别差异是由猎人群居社会特异的压力下脑发育的结果。因此,男性经常参与狩猎大量动物而且需离家出走很远,这些活动有益于空间定向及针对目标的运动或技巧;而女性则常呆在家附近,抚养孩子及从事家务(准备食物与衣服等),主要在个人空间或者家附近视野范围内从事大部分活动。后者有益于体内组构运动技巧(包括说话),更易发现子女或家庭环境中的微小变化。

不管这种进化理论多么正确,很明显男性和女性在特殊能力的绝对水平及优势能力方面存在相当大的重叠。此外,在大多数社会中,男性和女性在抚养子女及文化经历方面有明显差异,但这种认知差异是否能简单归因于不同经历尚存争论。评估环境对性别差异的作用是十分困难的,如果这是一个有意义的问题,那么环境必然与机体的生理学功能产生相互作用。然而,这些典型的性别差异在某些左利手亚群可以完全相反,从而表明,认知形式与脑组构的演变密切相关。

最近的研究表明,男女两性间很多认识能力形式的不同以及个体差异,可能与出生前及出生后早期接触性激素不同有关。主要在啮齿类动物的大量证据表明,哺乳类动物"缺乏期"脑是属女性的,而必须在生命很早期,雄激素才能使生殖器和脑男性化。大鼠出生后即刻,脑对激素影响仍然敏感,如当生殖器已经形成,而在出生后立即给予激素,有可能引起成年时的混合型性行为和攻击行为。人类也大致相似,例如,性染色体为 XX 的女性,通过早期给予天然或合成的激素,可适度地被男性化。这种人被称为"幼稚男孩",她(他)更喜欢粗暴和翻滚游戏,与其他女性相比,更喜欢男性化玩具。早期给予性激素对行为的终生效应,被认为是器质性的。

在人类对认知功能的器质性效应,通常是从长期的激素异常推论得出的,但很难区别是早期还是近期效应。这种研究大多数集中在空间能力状态。因此,患有突发性促性腺激素分泌不足的性腺功能低下及睾丸酮水平异常低的男性,其特征是不能进入青春期,他们与那些患有青春期后病理改变引起的睾丸酮低水平男性相比,对几种空间能力测试结果更差,但在言语智力测试方面并无差异。

激素环境影响解决空间问题能力的直接证据还来自于大鼠的研究。雄性大鼠在辐射状迷宫实验成绩比雌性好,它们善于运用对路标的几何图形的识别去发现正确的迷宫臂。然而,如果对雄性大鼠阉割,或雌性大鼠出生后立即被雄性化,则在成年出现与它们性别完全相反的空间能力。由于抚养和不同经历都不可能是这些效应的因素,因此表明早期激素环境具有非常强的影响。在人类也有理由认为,个体间诸多空间能力的差异,不管男女,都可能与这种激素影响有关。

睾丸酮在脑内发挥其作用前明显被芳环化为雌二醇,从而使雄激素是影响空间能力形成关键因素的说法更复杂化。在女性自然存在雌二醇,后者通过α-胎蛋白螯合雌激素使在出生后早期防止男性化。将雌二醇看作是重要的神经制剂可解释如下现象,即性染色体为 XO 的女性(Turner 综合征),具有很少或没有任何种类的循环性激素,其空间能力比正常女性差。

上述研究似乎认为,雄激素水平越高,空间能力越好,但情况并非如此。至少在人类,只要雄激素在正常范围内,具有较低水平的男性,也可以是优秀者。这种看法也来自那些注重睾酮水平和空间能力之间关系的研究,以及那些将躯体上性特征更明显与两性年青男女的比较研究。一研究中两种性别的很多两性人及另一研究中低水平睾酮的男性和高水平睾酮的女性,都具有较好的空间能力。这些发现导致一种假说,即对空间能力存在一最佳水平的雄激素(或雌激素),这种最佳水平为不太男性化的男性和不太女性化的女性所具有。

关于性激素在构成其他能力,特别是那些有益于女性能力的作用所知甚少。然而,一系列关于成年妇女雌激素水平短时变化效应(通常称为激发效应)的研究,发现与某些运动技巧有关。不论在正常月经周期峰期还是在月经后期,高水平的雌激素治疗都可增强说话流畅性及手工技巧,这在要求运动程序的测试实验中都很明显。这些效应并不是继发于情感变化。

此外,月经周期中的高雌激素水平虽然能增强运动技巧,但实际上却具有对空间能力有交互抑制效应,特别在鉴别是水平还是垂直之类较简单的空间测试中。这提示雌激素不仅具有对行为一般的激

醒作用,而且其效应是选择性的。

介导任何这些认知功能确切的神经机制目前仍属推测。神经心理学文献认为,空间和数学能力主要依赖右半球,但目前对后者尚无证据,空间能力最有说服力的证据是在诸如对较简单的空间认知能力的测试,像线性定向、点定位等。对于良好的认知速度所必需的脑系统还一无所知。然而,我们确实有证据表明,说话流畅性功能及手工程序性技巧主要依赖左半球系统。

女性在言语流畅性和手工操作方面的优势,与女性左半球以某种方式较高度发育的观点如此地一致,而右半球在男性占明显优势。迄今,来自人类解剖学的唯一证据表明,在胚胎发育的前6个月,女性左前区似乎更发育,而男性右半球更发育。然而,在啮齿类,对此推测更有说服力,试验表明睾丸激素似乎可使右侧皮层相对较厚。同时,早期将雌激素埋植于雌鼠下丘脑,对成年时性行为有不同效应,这取决于埋植在左侧还是右侧。埋植在左侧似乎影响雌性性行为,而在右侧则影响雄性性行为。

关于雌激素增强女性运动和手工技巧与雌激素设法促进左半球功能的思路是一致的。另外,有报道在月经周期雌激素高峰期进行双耳听觉测试时,右耳获得较高积分,这也说明左半球的相对优势。因此,虽然雌激素作为神经传递的调质必须具有对脑的广泛效应,但也可能是不对称的。

参考文献

DeVries GJ, DeBruin JPC, Uylings HBM, Corner MA, eds (1984): *Sex Differences in the Brain*, *Progress in Brain Research*, vol. 61. Amsterdam: Elsevier

Harshman RA, Hampson E, Berenbaum SA (1983): Individual differences in cognitive abilities and brain organization. Part 1: Sex and handedness differences in ability. *Can J Psychol* 37:144 - 192

Kimura D, Hampson E (1991): Neural and hormonal mechanisms mediating sex differences in cognition. In *Biological Approaches to the Study of Human Intelligence*, Vernon PA, ed, Norwood, NJ: Ablex Publishers

Wittig MA, Petersen AC, eds (1979): *Sex-Related Differences in Cognitive Functioning*. New York: Academic Press

Doreen Kimura

由振东 译 路长林 校

双耳分听法研究大脑的一侧化

双耳分听法(dichotic Listening, DL)是研究大脑一侧化或大脑半球不对称性的一种无创性技术。DL是一种工具,用来探讨人类大脑左、右半球之间在信息处理能力上的差异。DL最常用于研究语言的一侧化,有几项研究还涉及到情绪和情感的一侧化。在基础研究和临床调查中,包括脑损害和精神病理学,DL是大脑一侧化的一种测量行为的主要手段。有时也用DL来评价大脑两半球之间注意的差异。

DL指两种不同的听觉刺激同时分别作用于每侧耳,这样,DL反映了大脑同时处理两件事的极限能力,尤其当两件事处理性质接近相同时。

双耳分听法刺激

用于DL研究的典型刺激由许多对辅音-元音(CV)组合的音节构成,其中包括6个闭止音/b/、/d/、/g/、/p/、/t/、/k/和一个元音/a/,从而组成了DL刺激,如/ba/—/pa/、/ga/—/pa/等。另外,有一种流行的DL测试,称为融合音韵测试(fused rhymed test),它是由耶鲁大学的Wexler和Halwes发明的。这种测试中的刺激是由计算机合成的,且由辅音-元音-辅音(CVC)对组成。合成刺激中每对的无差别组分是相同的(如/aba/—/aka/),这种测试中每对刺激的成分之间在时间和听觉谱上有很大的重叠,从而使它们融合成单一的知觉。

右耳优势

不论采用非融合性CV音节或融合性CVC音节刺激,标准DL测试的典型结果是右耳较左耳有较高的准确报告,称为右耳优势(right ear advantage, REA),并且在右利手和左利手个体中这都是一种确定的经验所见。在CV音节中,REA在对辅音的应答中最易见到,而对元音则很难见到。因此认为,REA可能反映了大脑半球的专门化,以便迅速处理变化着的听觉刺激,如在闭止音中所见的快速共振峰迁移。

解剖基础 尽管每侧耳的听觉传入输送到双侧颞叶听觉皮质,但是人们相信REA是由以下事实所致,即对侧的投射较为强大和更占优势且能干扰同侧投射。对侧听觉投射占优势意味着语言优势的左半球能从右耳接受较强的信号,而从左耳传入到右半球的对侧信号首先必须通过胼胝体才传递到左半球进行处理。按照相同的逻辑,左耳优势(left ear

advantage, LEA)表明右半球是语言优势半球，无耳优势(no-ear advantage, NEA)表明双侧语言优势。

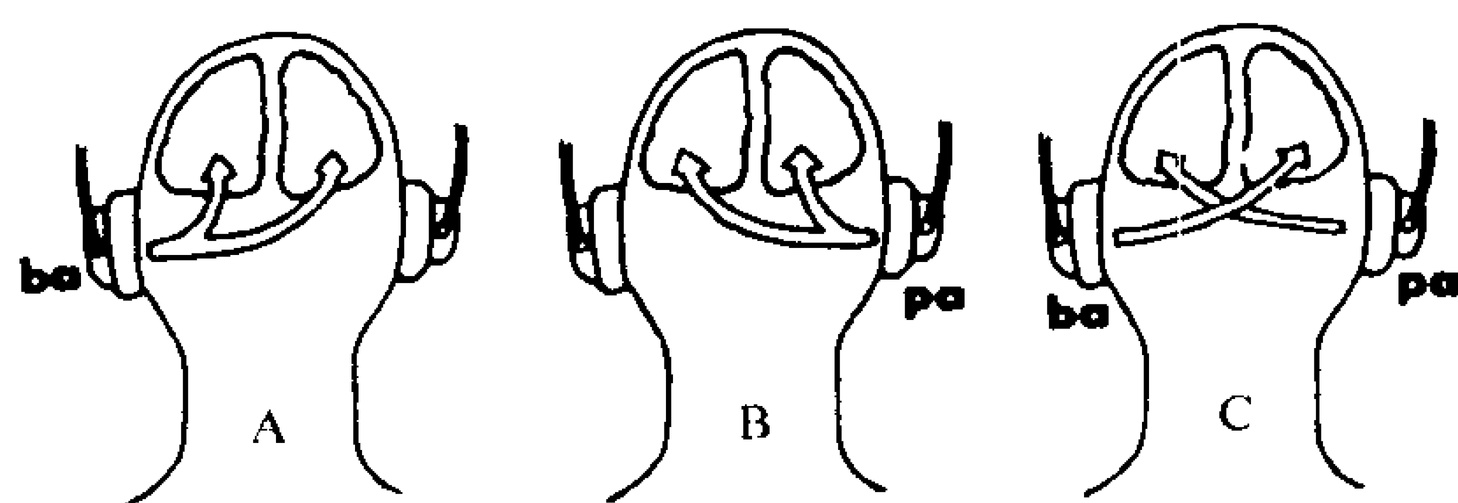


图 1 单耳及双听模式中听觉神经投射的示意图。A. 和 B. 描绘了单音节分别刺激左耳和右耳的情况。图 C. 描绘两个音节同时双听的情况。此时，自耳到同侧大脑半球的刺激传送受到抑制。典型的情形下，右耳输入信号比左耳输入信号能更正确地得到反映。这个结果提示了在此项任务中左半球优于右半球。

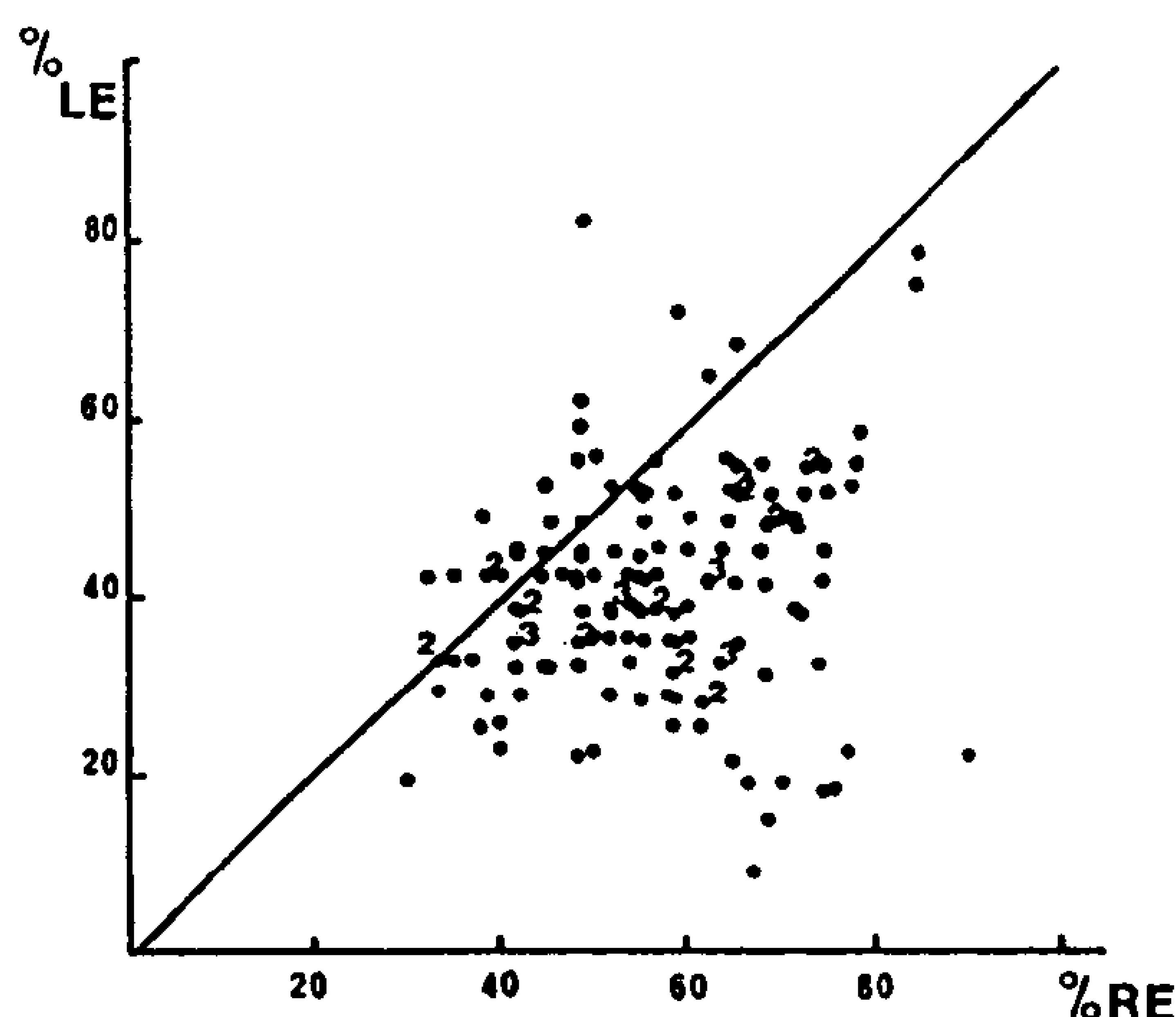
效度和信度 对 CV 音节表达的双耳分听的 REA 在口头报告的幅度约为 20%，约 50%～70% 的正确报告来自右耳，而 30%～50% 的正确报告来自左耳。大约 85% 右利手的人和 65% 左利手的人均可观察到 REA。REA 的幅度在一定耳优势中的个体间有相当大的变化。图 2 分别显示 152 名右利手的以及 125 名左利手的儿童 DL 准确报告的离散图象。

通过 DL 技术证实 85% 右利手的人的语言优势在左半球，这比用创伤性技术如 Wada 测试时所得到的结果大约低 10%。Wada 测试是将巴比妥盐选择地注入右半球或左半球，使注射侧大脑半球“沉默”约 10min。在 DL 测试和 Wada 测试之间存在 10% 的差异，可能是由于 DL 不仅指示皮层的功能，而且反映皮层下的丘脑对语言一侧化的影响。DL 除了测试表达性语言的一侧化，也能测试感觉性语言的一侧化，而 Wada 测试是一种专有的表达性语言一侧化的测试。在不同的研究中，DL 的重测信度(test-retest reliability)变动在 0.70 和 0.90 之间，这种差异可能是由于所用的信度指标不同。

双耳分听测试情境

双耳分听刺激物准备方面，需要计算机编辑两个 CV 音节的每次试验。编辑手段中最重要的方面是，要求每对刺激中两个音节的能量释放同步发生，且每对音节中辅音和元音段均要求同步化，这通常是进行言语合成分析能力所必需的。图 3 示音节 /ba/(上)和/pa/(下)的计算机显示图，其中辅音和元音的发生是同步的。

双耳分听法范例 在 DL 一侧性研究中最常用的范例为“自由报告型”、“强制注意型”、“融合音韵型”和“目标调制型”。在自由报告型中要求被试对象应尽可能准确地报告每次测试中所听到的项目。只有被试者能证实一个项目正确而不能证实另一个正确的那些试验才是反映大脑一侧化的信息，因此，一般来说只应该分析单一准确的试验。另外一种方法要求被试者每一试验只回答一个项目，然后实验者分别计算右耳和左耳的准确报告数。自由报告型要求被试者有完整的言语，且能口头回答。因而，自由报告型不适合应用于临床失语者的一侧化研究。



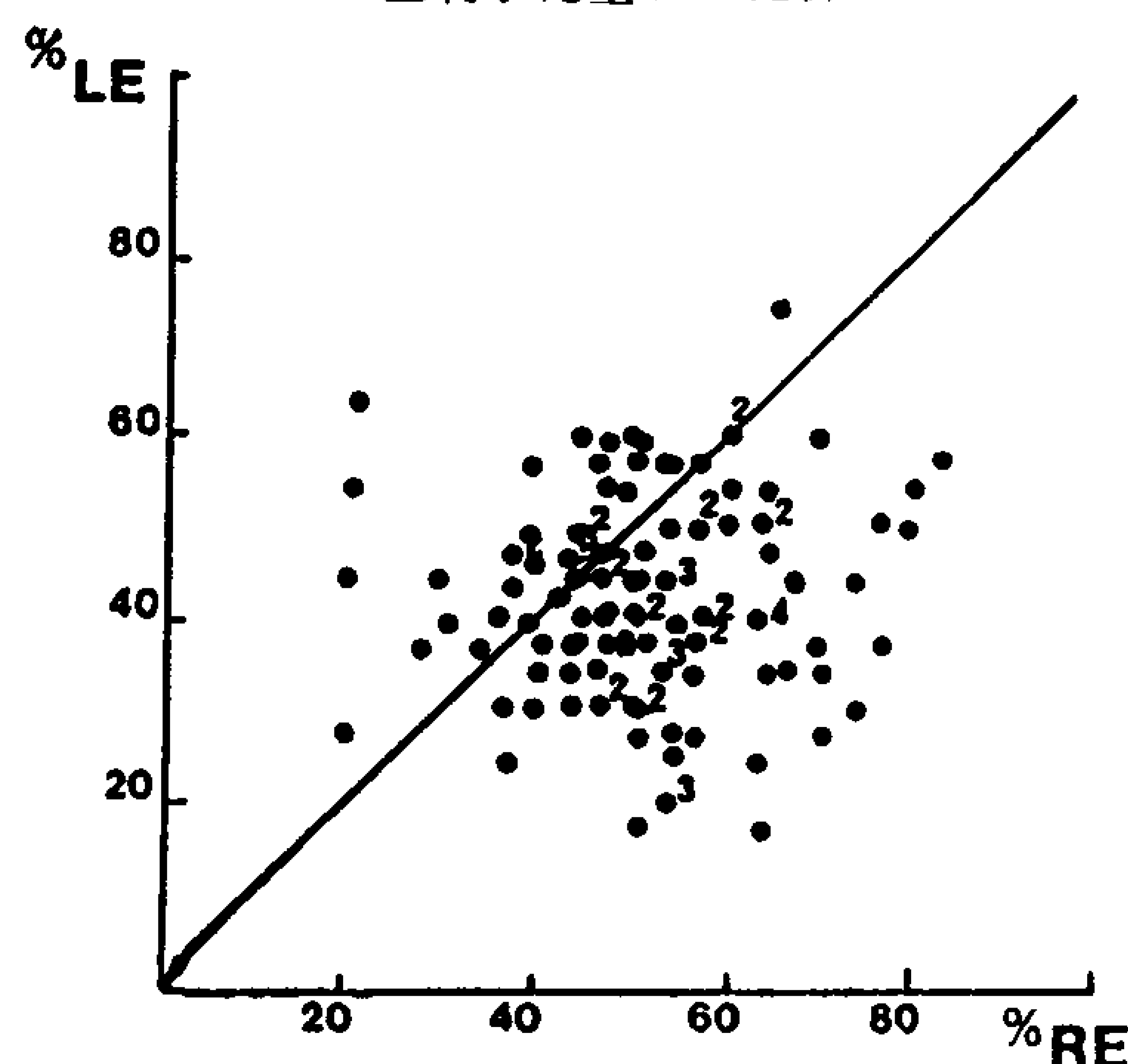


图 2 正常右利手与左利手儿童中，左耳和右耳的准确报告的离散图象。LE = 左耳报告；RE = 右耳报告。每点代表一个受试者的得分。离散图象中小的数字代表两个或两个以上的受试者的准确报告占据相同的坐标。

在目标调制型中，从清单中列出一些项目作靶，且要求被试者每当检测到靶项目时即予指出(用手

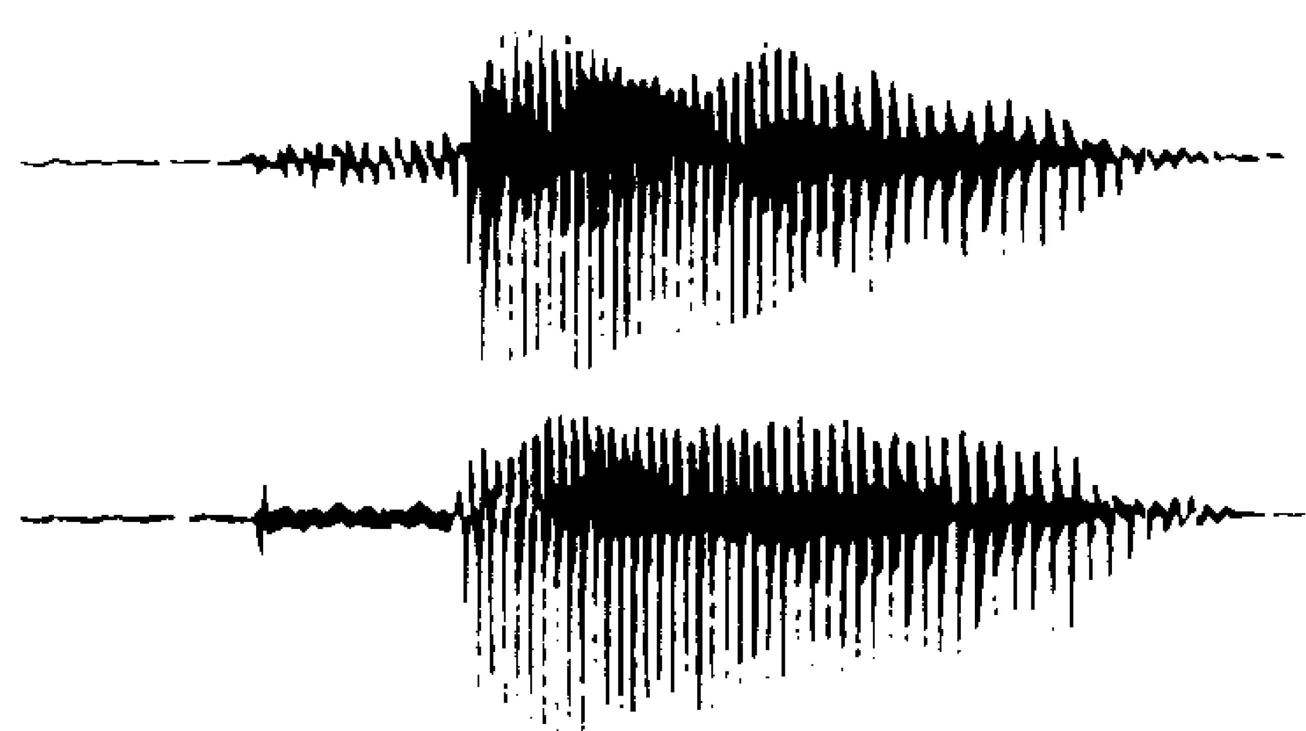


图3 CV音节/ba/(上)和/pa/(下)在辅音和元音发生段同时释放能量的计算机显示图象。

或口头)。目标调制型经常采用CVC音节或单词。目标调制型具有的优点使它也可应用于缺乏表达性语言的患者。

除了将送入双耳的两个声音融合成一个连贯的感觉单位这一重要差别外,融合音韵型基本与自由报告型相类似。融合音韵型的一个特点是:尽管患者主观上报告他们听到的"只是一种声音",但实际上他们报告的内容是来自右耳刺激的项目。

强制注意型是用来研究注意对大脑一侧化的影响,这种范例要求被试者在半数的测试中仅注意右耳且只报告右耳所听到的,在另一半测试中只注意左耳并报告左耳所听到的。通常还包括第三个条件即不给予患者任何有关注意的特殊要求,在这种情况下,每项要求各占测试次数的1/3。

DL得分计算　在DL测试中耳的优势可以用不同方法分析计算。最直接而简便的方法是计算每侧耳的正确报告数。由于这种方法并不能弥补个体之间在总体测试(即全部正确报告数)中的差异,有些学者采用一个指数分,即右耳分减左耳分被左、右耳得分之和去除。处理DL得分的另外一种方法是将特定耳优势的被试者数目显示在离散图上,如图2所示。

唤醒和注意　DL得分受大脑一侧化以外的因素影响,且已表明唤醒或激活的个体差异可减弱REA。尤其是,告知被试者当他们答错时会受到手电击的这类实验操作更可削弱REA。这现象可能是由于增加了脑干网状结构和右半球的激活程度(右半球对情绪事件尤为敏感),从而干扰了左半球加工处理对侧右耳的信号。

用强制注意型作研究已普遍揭示了REA并不是注意的伪迹。要求被试者将头或眼转向右或左的实验操作对REA并无严重影响。

发育影响

对CV音节的REA在3岁幼儿就能观察到,关于5岁儿童的报道就更多了。REA的程度并不随年龄而改变,而是相当稳定的。然而,作业的总体水平随着年龄增长而提高。此外,像强制注意那样要求学龄前儿童集中注意左耳,结果报告的较多项目来自右耳。在不同年龄水平REA的恒常性表明,大脑的一侧化不受个体发育的影响,且在婴儿期就已存在。

性别差异和利手效应

男女在几种认知过程(如语言、空间视觉技能)的差异是由于它们分别由左、右半球所中介。与脑功能半球差别相关的疾病也有性别差异。男孩比女孩更常见诵读困难、多动症以及口吃等多种疾病。左侧损伤时,男性也比女性更多地出现失语症。由此可以假设,某些认知功能女性较男性较少一侧化,或者是她们存在更广泛的皮层结构来进行认知。

在双耳分听法测试中已得到相似的反应模式。对CV音节呈现REA的男性比例大于女性。同样,在标准的自由报告型DL范例中,男性人群组有更多的REA。

众所周知,右利手和左利手之间的皮层结构存在着差异。左利手的人只有65%~70%的语言优势在左半球,而右利手的人为95%~99%。由此推测,右利手的人和左利手的人应该在CV音节的DL测试中表现出不同的得分。尽管并不是所有研究都发现在利手组之间耳优势幅度存在显著的组间平均差异,但几乎每一项研究都报告,与右利手的人相比,左利手的人有REA减弱的趋势。一般来说,右利手的人和左利手的人之间REA幅度差异为10%~15%。右利手的人有较高的REA似乎不依赖于所用的测试手段或范例的类型。

临床人群

施行胼胝体切断术的患者几乎接受不到左耳的信号,这现象称为"异常左耳废除"(paradoxical left ear extinction)。这现象可以用Kimura的模式解释,这种模式认为在同时双听竞争下,同侧听觉通路受到抑制。因此,裂脑患者传递到左侧颞叶皮层的右耳信号并不受到同侧右耳信号的对抗。然而,由于胼胝体的切断,左耳信号到达右半球,却不能输送到左半球进行处理。

双耳分听法已被用来评价大脑的一侧化异常的归类,如口吃和朗读困难。尽管有几项研究报告在这些异常组中REA的幅度减少,但是证据并不令人信服,尚待更进一步的研究。DL技术也用来研究精神分裂症和情感性障碍,且假设这些疾病分别与左半球和右半球的功能障碍相关。尽管上述结论在某

种程度上尚有争议,但 DL 数据支持精神分裂症与左半球活动亢进以及两半球之间缺乏联系有关。

非语词性刺激和情感的一侧化

情感的一侧化研究涉及到情绪的表达(如面部表情)和情感的知觉(如对情绪性刺激的描绘)。概括而言,大多数研究揭示右半球在情绪或情感事件的表达和知觉方面均占优势。文献上仍有争议的一个问题是,右半球对情绪加工的优势是否对积极性情绪和消极性情绪都有效。

情感的双耳分听法研究采用不同语韵(言语音调)的语词刺激,或者采用如哭、笑等非言语性声音。研究用非言语性声音作 DL 已经普遍揭示了大多数患者存在左耳优势,进一步支持右半球对这些刺激的处理占据优势。

对言语声音的语韵差异作 DL 研究也揭示了患者中有 LEA 者比 REA 的比例大。然而,目前不清楚这究竟是与言语的语韵成分有特殊联系,还是与整个右半球为情绪加工的特化有关。

参考文献

Bryden MP (1988): An overview of the dichotic listening procedure and its relation to cerebral organization. In: *Handbook of Dichotic Listening; Theory, Methods and Research*. Hugdahl, K, ed. Chichester, UK: Wiley & Sons

Hellige JB (1990): Hemispheric asymmetry. *Annual Review of Psychology*, 41:55 – 80

Hugdahl K, ed. (1988): *Handbook of Dichotic Listening: Theory, Methods, and Research*. Chichester, UK: Wiley & Sons

Hugdahl K, Nordby H, K vale G (1989): Conditional learning and brain asymmetry: Empirical data and a theoretical framework. *Learning and Individual Differences*. 1:385 – 406

Kenneth Hugdahl

周先举 译 徐 斌 校

正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)

X 线电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成象(MRI)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET),这些对人类活体脑部的断层扫描(横断面)观察,增加了我们了解脑部如何工作及其与精神,即感觉、思考、触觉和活动时的心理功能之间的关系。CT 和 MRI 提供了有关人脑部结构的信息;PET 和 SPECT 则对人类活体脑部中的局部血流和特殊的化学反应以及估计神经受体的密度和占有量的情况作一适当的定量显象。由 Sokoloff 及其同事们再创的 PET 的测定方法,包括局部葡萄糖利用在内的项目,是一种可用于实验动物的自动放射照相法。当时 Sokoloff 使用的是碳14去氧葡萄糖,PET 则改用氟 18 2D-去氧葡萄糖(FDG)。以后,PET 又使用存在时间短的氧 15(半衰期 2min)测定局部脑血流和氧代谢。短半衰期有可能对同一人在不同心理和行为状态下进行连续性研究。

正电子发射放射性核素,如碳 11(半衰期 20min)、氟 18(半衰期 10min)和氧 15(半衰期 2min),均由一种粒子加速器(particle accelerator)产生,这通常是一种回旋加速器。随后放射性核素迅速结合于分子中,如葡萄糖、氧、氨基酸、某种神经递质的前体(如 *L*-多巴)或某种药物[如结合于多巴胺受体的 *N*-甲基-螺环哌啶酮(*N*-methyl spiperone)]。给病人注射后,PET 的扫描器产生放射性分子加入脑内生化过程期间的连续图象,这些图象描绘了注射后不同时间里放射性示踪物的分布。定量数据由计算机对发出的放射性进行分析而获得,并将定量数据转换为人脑活动中的"功能方面"和"生化方面"的图象。这样的图象能显示行为和脑部化学变化间的关系以及脑部化学变化与行为之间的关系。

PET 研究可分成三类:局部血流、底物代谢和化学的信息转移。后一类中,PET 开始在确定神经病和精神病的生化联系中起重要作用,并有助于监督在治疗抑郁、帕金森病、癫痫、迟发性运动障碍、阿尔茨海默病和滥用药物时药物对脑内化学变化的影响。PET 常在解剖学症状改变出现之前就能发现化学变化的异常,如在癫痫、亨廷顿病或脑血管病中。

在上世纪末本世纪初,Paul Ehrlich 首次提出人类的药物反应可能是由于药物与细胞上的某一特殊化学基团结合而发生的。哺乳动物脑内存在阿片受体的事实直到 1973 年放射性纳洛酮的出现才有可能被证实。最近用 PET 研究显示,单侧癫痫灶的患者中碳 11 枸橼酸双苯哌酮(C-11 carfentanil)在癫痫起源处的脑部颞叶、额叶附近部位的结合增加,碳 11 枸橼酸双苯哌酮是一种结合阿片受体的药物。用氟 18 去氧葡萄糖测定葡萄糖代谢显示,癫痫间隙

期病灶处糖代谢降低,但抽搐时则明显增高。用PET在癫痫病灶定位方面能作出较佳判断,继而可能在有部分复杂性癫痫表现的癫痫灶的患者中进行外科治疗。

许多药物通过刺激或抑制受体发挥作用。例如,阻断多巴胺D_2受体的药物可减少精神病患者的妄想和幻觉并改善认知能力。其他阻断受体的药物有:甲腈咪胍(cimetidine)阻断组胺受体;普萘洛尔(propranolol)阻断β肾上腺素能受体;氟哌啶醇(haloperidol)阻断多巴胺受体。使用广泛的药物苯甲二氮草(diazepam),其销售每年可达上亿美元,它刺激苯二氮草受体而造成神经递质抑制,发挥其镇静效果。

无疑,要确定人类和灵长类动物的局部神经元的活力,可运用PET,由局部血流、糖代谢和有氧代谢三者的增加来表达。

用PET和放射性配体[碳11]-*N*-甲基螺环哌啶酮,首先在志愿者身上证实了人类受体结合中的变化。20~70岁的正常男性和女性中均发现多巴胺D_2受体结合下降50%。通过PET的研究提示,许多精神分裂症患者和从未接受受体阻滞剂(精神抑制药物)的患者中,尾核(壳核)中的多巴胺D_2受体增多。已观察到相当早期的帕金森病患者的基底节多巴胺合成减少。这样的生化指标为更有效治疗或日后也许能治愈某些疾病提供了基础。

PET图象有助于脑瘤患者的治疗,因其可发现肿瘤复发并在治疗计划和监测中提供有用的信息。PET可用于评价外科治疗、放射治疗和化学治疗的效果。它可记录采用不同治疗方法后肿瘤的范围、恶化和缓解。到目前为止,治疗的主要根据是病灶位置、范围及其组织病理学检查,生化特征则可能更好地用于计划和监测治疗。

中风是PET和SPECT研究中能对医学实践有影响的另一个领域。许多研究发现在PET上所见的代谢异常区常比其对应的CT中所见范围更广,而且PET上的代谢异常程度与临床综合征及其最终恢复程度十分符合。

记忆力丧失和思维损害是可由PET和SPECT作出评估的另一个问题。评估的关键是有这些精神障碍患者中伴发的脑部疾病的程度。如果大脑并不严重损害,痴呆可能是疾病的一种临床表现,如用特殊的内科方法能有效治疗的抑郁症。30%的痴呆的老年患者由于血管阻塞而患者脑血流受损,这可由PET和SPECT监测出。另一个常见的痴呆原因是药物中毒。老年患者常服用许多药物,这些药物可单独或因合并作用而导致痴呆。甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及维生素B_{12}缺乏也是引起痴呆的原因之一,一旦诊断清楚,这种痴呆可被治愈。原因不明或由轻微外伤造成的硬膜下血肿可致痴呆。PET和SPECT均可有助于区别上述病因。

参考文献

Frost JJ, Wagner HN Jr. (1990): *Quantitative Imaging: Neuroreceptors, Neurotransmitters, and Enzymes*, New York: Raven Press,

Phelps ME, Mazziotta JC (1985): PET: Human brain function and biochemistry. *Science* 228:799-809

Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR (1986): *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Application in the Brain and Heart*, New York: Raven Press

Henry N. Wagner, Jr.
蒋雯巍　译　蒋雨平　校

甘丙肽在记忆过程和痴呆中的作用

甘丙肽是一29肽,由Tatemoto和Mutt于1978年首次从猪小肠提取物中获得并鉴定。Hökfelt和Jacobowitz等研究了哺乳动物中枢神经系统内甘丙肽的免疫组化定位,发现下丘脑、脑干、基底前脑、杏仁核、海马和皮层内有高浓度甘丙肽存在,在基底前脑胆碱能神经元、蓝斑去甲肾上腺素能神经元和中缝背核5-羟色胺能神经元中与经典递质共存。另外甘丙肽也存在于许多下丘脑和脊髓神经元中,在正中隆起与多巴胺共存,在弓状核与组胺共存,在下丘脑细胞与黄体激素释放激素和加压素共存,在脊髓丘脑神经元与缩胆囊肽共存。甘丙肽的生理作用包括:收缩胃肠道平滑肌,抑制葡萄糖刺激胰腺分泌胰岛素,刺激垂体释放生长激素,加强吗啡的脊髓镇痛作用,诱发下丘脑室旁核摄食作用。

胆碱能神经元中甘丙肽的解剖定位

迈内特(Meynert)基底核、内侧隔核、斜带组成了基底前脑胆碱能神经元群,它们上行至大脑皮层和海马。这些胆碱能神经元中介多种形式的学习和记忆,并且是早老性痴呆病时最早变性的神经元之一。甘丙肽是目前发现的唯一与基底前脑神经元中乙酰胆碱共存的神经肽。大鼠中,甘丙肽样免疫活

性物质存在于投射至腹侧海马的斜带和内侧隔核胆碱能神经元中。在恒河猴、猫猴(owl monkey)和狒狒中,投射至皮层的斜带区域和迈内特基底核胆碱性神经元中可见到甘丙肽样免疫活性物质。人胆碱能神经元甘丙肽的尸检分析各家报道不一,一些研究发现甘丙肽样免疫活性物质见于人迈内特基底核神经元,而另一些研究未能发现,这些差异可能与组织制备有关。

甘丙肽和乙酰胆碱相互作用

甘丙肽和乙酰胆碱相互作用的功能性研究提示甘丙肽可能是胆碱能作用的抑制性调质。Bartfai 和 Consolo 及其同事发现甘丙肽抑制大鼠腹侧海马脑片的乙酰胆碱释放,他们推测在体可能通过突触前机制。另外,甘丙肽通过突触前或突触后的毒蕈碱受体,部分抑制大鼠腹侧海马乙酰胆碱激活的磷脂酰肌醇水解。Dutar 及其同事通过神经生理学研究发现甘丙肽可阻断大鼠腹侧海马因乙酰胆碱传入冲动而诱发的慢兴奋性突触后电位。Crawley 及其同事用鹅膏氨酸(ibotenic acid)损毁大鼠基底内侧隔核区成形的早老性痴呆(阿尔茨海默病)模型,利用 T 型迷宫延迟交替作业进行行为学研究,发现血管内或海马内注射甘丙肽可抑制乙酰胆碱改善操作性记忆的能力。Sundstrom 等发现静脉注射甘丙肽延迟游泳迷宫训练的记忆获得。因此甘丙肽可能通过几种独立的突触前和突触后机制行使其胆碱能作用的负性调质功能。

甘丙肽与痴呆

临床研究测定了早老性痴呆病和其他形式痴呆的甘丙肽浓度。早老性痴呆病患者,同样年龄的对照组和抑郁症患者腰椎脑脊液内甘丙肽浓度无明显差异(Berrettini *et al*, 1988)。但在基底前脑胆碱能区域,与对照组相比,早老性痴呆病患者尸检时脑迈内特基底核区组织内的甘丙肽浓度升高,而胆碱能标记物浓度降低(Beal *et al*, 1990)。免疫组化研究发现,上行至迈内特神经元群基底部大胆碱能神经核的小中间神经元内有甘丙肽样免疫活性物质存在。早老性痴呆和帕金森病痴呆以甘丙肽中间神经元过度支配(hyperinnervate)存活的迈内特基底核(nucleus basalis of Meynert)胆碱能神经元为特征(Chan-Palay, 1988)。这些发现提示,在胆碱能神经元死亡时,腹侧前脑甘丙肽增加,与早老性痴呆病之神经元变性过程相伴随。

甘丙肽-乙酰胆碱相互作用的意义

外源性给予甘丙肽的研究指出了这样一种可能性:内源性甘丙肽是胆碱能活性的负反馈机制或抑制"闸门"(brake)。Hökfelt 及其同事(1987)推测,在正常情况下,甘丙肽释放由神经元高度活动触发,以防胆碱能神经元过度兴奋。在甘丙肽-乙酰胆碱神经元变性的病理情况下,残余的胆碱能神经元可能通过保持高神经生理活性来代偿其功能。如果因此甘丙肽释放增加,导致突触间甘丙肽浓度升高,那么便会抑制乙酰胆碱释放,抑制毒蕈碱受体效应系统激活,抑制海马活性及记忆过程。因此,早老性痴呆病基底前脑甘丙肽增加可能对认识功能特别有害。

对抗痴呆症时胆碱能机制被甘丙肽能神经元抑制可能采取的一种手段是用甘丙肽颉颃剂治疗,但还有待于发现一种甘丙肽受体颉颃剂。甘丙肽受体是从一种胰腺细胞株和脑中被部分定性的。甘丙肽 1~29 头 16 个氨基酸是中枢神经系统中甘丙肽生物活性最关键的部位(图 1)。为了验证内源性甘丙肽失活可改善动物模型记忆功能的假说,需要能在胆碱能旁路中提高甘丙肽抑制作用的试剂。甘丙肽颉颃剂可能被证明是治疗认知障碍,尤其是涉及到胆碱能神经传递的人类疾病的有用方法。

甘-色-苏-天冬酰胺-亮-丝-丙-甘-酪-亮-
亮-甘-脯-组-丙-异亮-天冬-天冬酰胺-组-
精-丝-苯丙-丝-天冬-赖-组-甘-亮-苏

图 1 大鼠甘丙肽 1-29 氨基酸序列。

参考文献

Crawley JN, Wenk GL (1989): Co-existence of galanin and acetylcholine: Is galanin involved in memory processes and dementia? *Trends Neurosci*, 12: 278-282

Fisone G, Berthold M, Bedecs K, et al. (1989): N-terminal galanin (1-16) fragment is an agonist at the hippocampal galanin receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 86:9588-9591

Hökfelt T, Jacobowitz D, Bartfai T, Ottoson D (1991): *Galanin: A New Multi-Functional Peptide in the Neuroendocrine System*, London: MacMillan Press

Hökfelt T, Millhorn D, Seroogy K, et al. (1987): Coexistence of peptides with classical transmitters. *Experientia* 43:768-780

Jacqueline N. Crawley
王雪琦 译 路长林 校

外周神经的再生

外周神经能为中枢神经系统和机体其他部位之间提供信息联系。一旦某神经离断,其支配的有关功能即丧失。脊髓最近一端的外周神经断端可发芽再生,若此过程完成,则导致神经再连通。在没有导向时,那些芽生连通十分罕见,并且很快死亡。离断神经再生长入其远端,试图使肢体功能恢复正常。

近代显微外科力图缝合断端以使再生,但再生不甚满意。生理情况下神经断端间分开一个显著间距,直接连接就相当困难。缝合神经残端时可使神经受到相当程度的张力,该张力又可诱发损伤,造成再生不良。

外周神经对创伤的反应

某一神经断离后,其远端部分与脊髓内细胞分离。4d后由于神经胶质化远端轴突全部退化,此过程称为沃勒变性(Wallerian degeneration)。髓鞘变性早于轴突变性,而且在30~40d内完全被吸收。神经膜细胞从变性远端节段脱离,并早于近处脱离。神经干的大量细胞外基质,包括中空的神经内管(endoneurial tube)依旧保留。近端部分也发生损伤性变性,其变性程度取决于创伤类型。平锐横切者可减少创伤的影响,并引起瘢痕组织的产生,芽生轴突很难通过瘢痕组织。鉴于中枢神经系统不再与以前有支配的肢体沟通信息,故失去活动的肌肉开始萎缩,长时期后关节纤维化。经过18~24个月,失神经支配的肌肉呈现不可逆性的断裂和分解。

神经末端导管法

几个研究组在离断的神经端插管,借以防止轴突芽生无方向乱长,并抑制损伤区神经营养因子的释放。早期研究中发现横断的神经长入中空的硅胶管。这些硅胶管似有活力,长入神经不再退化。

最广泛被研究的典型损害是将一大鼠坐骨神经断开10mm间隙,由一中空硅胶管在此间隙中连接两端。从远近两端来的渗出液在12h内注满硅管。4h后神经营养因子呈现最高效价。1星期后会有纤维蛋白或胶原的无细胞基质将两断端连接。2星期时出现血管、许旺细胞和无髓鞘轴突。4星期时无髓鞘轴突连通10mm间隙,并且髓鞘化的轴突出现于离近端约7mm。10mm间隙内一旦出现轴突,其延伸速率为1mm/d,但它与通过瘢痕组织速率相比,后者仅为0.25mm/d。当再生轴突到达远端残端处的中空神经内管时,其延伸速度明显增快。对曾离断的再生纤维直接进行电生理测定,测出从远端至横切端电活动恢复的速率。沿神经重新测出复合动作电位,可能是轴突延伸的直接缘故。切断神经并且同时又直接缝合其两个神经断端后,向远端残端长入的轴突以1.2~1.4mm/d的速率延伸。这个速率较神经挤压伤后轴突延伸率大为缓慢,后者为3.0~4.0mm/d。4星期左右髓鞘开始形成,经3~4个月可望完善。6星期时髓鞘厚度与轴突直径的比例已接近正常。髓鞘化轴突的直径虽有增加,但至10个月后仍低于正常值。作为沿神经传导的电生理信号的复合动作电位最先可在6星期时测得。早期这种复合动作电位的最大传导速度约为3m/s;10个月后最大传导速度为40m/s,但仍低于正常。

对离断的神经末端单纯导管方法现在已有多种改进。众多研究中采用的方法有:充注盐水导管、充注透析血浆导管、生物可分解的聚合物管、半透性管、巨分子物质如层粘连蛋白(laminin)或胶原涂层管、充注细胞外基质(ECM)多孔同类物导管。管腔内应用液体的目的是加快两个断端之间再生前体物质的弥散。当用透析血浆时,管腔内已含有某种纤维蛋白基质的前体。生物可分解聚合物管可使断端附近早期即含有再生因子。半透性管在断端附近能选择性地保留某些因子,而其他物质则可以透离。层粘连蛋白和胶原是有助于轴突的生长和延长的物质。ECM同类物的基本物质为I型胶原和6-硫酸软骨素共聚物,属胺基葡聚糖,它们被证实可诱发成年啮齿动物和人类皮肤的再生,也能诱发大鼠坐骨神经跨越15mm的间隙而再生。

轴突再生的底物选择

如果底物的结构能够用严密的物理化学方法加以控制,轴突再生的底物选择就可在最佳状态下进行研究。已证实用一种简单的ECM同类物的基本物质I型胶原和6-硫酸共聚物(CG共聚物)能够得到这类控制。那些ECM同类物在化学成分、胶原酶吸收率、平均微孔(pore)直径、微孔通道轴定向方面受到良好控制。

近年研究中,CG共聚物基质结构变异效果在大鼠离断坐骨神经作用中显示出来。在离断坐骨神经两残端之间植入渗有10mm长的CG共聚物的硅胶管,而空硅胶管和充注盐水硅胶管以及自体移植作为研究的对照组。分别以平均微孔直径和胶原酶造成的共聚物的分解速率来观察上述各组对神经再生的影响。

手术后40星期由神经支配的蹠屈肌的运动神

经纤维再生的许多电生理特性能被系统地记录到。通过主要沿管轴方向的微孔通道迅速分解的CG共聚物组,诱发再生的成功率为100%($n=35$)。尽管轴向微孔通道的缓慢分解的CG共聚物组其成功率同样高达96%($n=23$),然而长期电生理结果明显低于迅速分解的植入管组。另一个轴向微孔结构研究中,平均微孔直径从300μm减少至5μm时其电生理恢复水平呈稳定上升趋势。初步结果显示,主要由沿管道的辐射方向定向的微孔通道的共聚物组,其成功率仅为50%($n=6$)。空的和充注盐水硅胶管对照组的成功率为29%($n=21$)。该试验结果详见表1。

表1的资料支持一种称为"套筒"的假说("sleeve"hypthesis),即假定生长的轴突和底物表面

表1 周围轴突再生的基质选择[a]

基质特征			电生理反应		
孔面积 μm	孔轴方向	分解速率 e.u.[b]	成功数/总数	首次反应发生日期 星期[c]	40星期时从臀部至远端运动潜伏期(ms)
5	轴向	180±20	8/8	10	3.04±0.45
10	轴向	180±20	6/6	12	3.43±0.49
60	轴向	180±20	13/13	13	3.74±0.44
300	轴向	180±20	8/8	13	4.04±0.58
10	轴向	12±4	8/8	16	4.38±0.38
60	轴向	12±4	5/6	17	4.71±0.90
300	轴向	12±4	9/9	14	4.38±0.66
50	辐射	180±20	3/6	14	4.1±1.1
中空	-	-	1/6	14	4.08±0.40
盐水	-	-	5/15	17	4.85±0.73
自体移植	-	-	6/6	8	2.76±0.50

a. 基质均是按Yannas(1990)法制备I型胶原和6-硫酸软骨素共聚物。这些ECM同类物覆盖在硅胶管内,然后移植在大鼠坐骨神经10mm空隙内作为引桥。

b. 酶单位(e.u.)。其增加作为胶原酶分解减少的阻力。基质非交叉连结者分解速率增高。

c. 植入组内最先两个运动单位(两个动物)的记录,可见能测定肌肉肌肉复合动作电位。

之间的最大接触可促进轴突的延长。一旦小孔直径从300μm减少至5μm,底物的特殊表面约增加100(cm^2/g),故底物孔面积减少所造成的再生的增加可假设为一种表面接触现象。现在可以认为,这种底物表面接触所发生的作用是通过出现在神经断端的释放渗液中神经生长因子的吸收而产生。

参考文献

Lundborg G (1987): Nerve regeneration and repair: A review. *Acta Orthop Scand* 58:145-69

Madison R (1985): Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and a laminin-containing gel. *Exp Neurol* 88:767-72

Varon S (1978): Trophic mechanisms in the peripheral nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1:327-61

Yannas IV (1990): Biologically active analogs of the extracellular matrix. *Angewandte Chemie* 29:20-35

A. S. Chang, I. V. Yannas

吴润冠 译 蒋雨平 校

GAP-43:生长锥可塑性基因

神经结构是完全可塑的,神经细胞结构的重建与轴索生长、修复、甚至学习过程相伴随,后者经由突触大小的改变而实现。GAP-43是一种蛋白质,参

与各种类型的重塑。有证据认为,GAP-43 的基因表达与神经元的重建相关,修饰后的 GAP-43 成为生长细胞特定区域的靶物质,接受调节细胞形成及生长的细胞外信号,并与转导部分相互作用。

背景

GAP-43 是一种只有神经元和某些神经胶质细胞才能合成的蛋白质。大部分 GAP-43 蛋白紧贴在质膜的内面。最初认为它是一组“生长相关蛋白”(growth associated protein)中的一种。在轴索生长过程中,如发育和再生时,这些蛋白质从神经元胞体到神经末梢的转运明显增加,有些人认为,GAP-43 可能参与细胞表面转导。如在体外,它能与钙调蛋白结合,是蛋白激酶 C 的底物,而且,其磷酸化作用在长时程增强(LTP)过程中增加,其结合钙调蛋白的能力因磷酸化或钙浓度增加而下降(在某些研究中,这种蛋白质又称为 B-50、F、pp46 和神经调素(neuromodulin)。

GAP-43 蛋白结构较特殊,调整丙烯酰胺的浓度,其在聚丙烯酰胺凝胶中的迁移有较大差异,表观相对分子质量从 40 000 到 60 000 不等,这些都不同于根据其 cDNA 预测的 23 000。造成异常迁移的原因可能是该蛋白质的高度可变性,因为组成该蛋白质的氨基酸 40%以上是可变的。密度离心研究表明,淹半径(stokes radius)为 16,这与长柱相符合。GAP-43 只含有两个相邻的半胱氨酸,每个半胱氨酸都可提供酰基,包括软酯酸。在体外,其与钙调蛋白的结合随着钙浓度增加而减少,这一特性与其他几乎所有的钙调蛋白结合蛋白都不同。虽然 GAP-43 缺少典型的疏水序列,但它能与膜紧密连接,用洗脱外周膜蛋白的物质也不能将其去除。

最近研究表明,GAP-43 在生长锥(即生长的神经轴突末梢锥形能动成分)的功能中起重要作用。生长锥具有结构的高度专一性和生化成分的独特性。生长锥在生长过程中起导向和识别合适目标的作用。生长锥中富含 GAP-43,而且,当生长的细胞接触到合适目标时,转运到生长锥中 GAP-43 数量减少,继之,生长锥变为突触前成分,这些发现是很有意义的。事实上,有证据表明,GAP-43 本身直接参与了特有的生长锥结构的发生。当 GAP-43 在非神经细胞中高水平表达时,能导致细胞形态改变,如它能诱导某些正常的圆形细胞伸出细的丝状伪足突起,其特征与生长锥的能动区域相似。

GAP-43 与转导

GAP-43 作用比较明确的生化机制包括:细胞骨架变化,膜的突起及回复,细胞外信号转导等。一些证据表明,介导细胞外信号转导是其重要作用。首先,GAP-43 被认为是聚磷酸肌醇代谢的调节物质。其次,GAP-43 与钙调蛋白的结合有其独特性,即钙浓度低时,亲和力高,钙浓度高时,又释放出钙调蛋白。正是由于这些现象,GAP-43 被看成为钙调蛋白池,在钙浓度较高区域释放钙调蛋白。生长锥内钙“热点”(hot spot)集中在生长区域,因此,此处可集中释放出钙调蛋白。第三,GAP-43 抗体可抑制去垢剂浸透处理的突触体钙依赖性去甲肾上腺素释放,提示 GAP-43 在从刺激到递质分泌的过程中有一定作用。第四,GAP-43 能促进 GTP 与 G_0 结合。G_0 是 G 蛋白家族异三聚体之一,在生长锥中有较高浓度,其作用是将细胞外信号传给细胞内第二信使。唯一被描述过的 G 蛋白调节物就是能够与儿茶酚胺或 5-羟色胺等配体结合的受体。影响 G 蛋白活性的受体在与细胞外配体结合后起作用。由于它是细胞内蛋白质,故其作用新颖。GAP-43 激活 G_0 的功能区与激活 G 蛋白的细胞表面受体,特别是与 G 蛋白相互作用的重要区域具有同源性。因此,GAP-43 在胞内激活 G_0 过程,相当于细胞表面受体在胞外对 G 蛋白的激活。理论上,它将调节对细胞外信号的生长反应。

生长锥靶组织

如果 GAP-43 的作用是作为细胞重建的局部介质,其在质膜特定区域精确的空间定位自然就非常关键。由于缺乏疏水基因,因此,GAP-43 牢固的去垢剂敏感的膜连结方式提示,在 GAP-43 与膜之间可能有其他方式的疏水性结合,部分可能与半胱氨酸的酰化作用有关,因为胞体内 GAP-43 缺乏脂肪酸,而与膜相连的 GAP-43 含有软酯酸。很明显,位于 3,4 位的仅有两个半胱氨酸,对于 GAP-43 与膜的结合是非常关键的,任何一个半胱氨酸的改变都将影响与膜连结。用缺乏突变型表达及含有 GAP-43 不同部分的嵌合蛋白证明,GAP-43 N 端的 10 个氨基酸不仅是必需的,而且对膜连结来说,也是足够的。这种含 10 个氨基酸的肽链足以引导嵌合蛋白进入神经细胞的生长锥膜。由此可见,GAP-43 N 端含有一种新颖的生长锥靶信号。有关 GAP-43 在细胞如何运动,以及是否与生长锥膜上的特异性受体结合等问题仍有待进一步研究。

表达调节

在生长发育期,GAP-43 在大部分神经元中高水平表达,随后的成熟期内,表达下降,即使在成年期,那些能再生的外周及某些中枢神经损伤后的再生也能刺激 GAP-43 表达增加。在某些成熟的神经元中

(如大鼠的海马嗅球及人的联合区)有较高的 GAP-43 基础水平存在,据认为这些区域在成年期发生了突触重建。因此,GAP-43 在这些区域的存在符合这样一种概念,即 GAP-43 表达是神经细胞重建的特征。

生长和再生过程中调节 GAP-43 表达的特异性信号尚不清楚,有可能部分来源于靶组织。例如,培养的背根神经节神经元当与脊髓靶细胞接触时,GAP-43 转运减少,而当与非靶细胞接触时,则不发生这种现象。在体内,进行靶神经移植后,再生神经的 GAP-43 含量将停止增加。

在神经元发生早期,高水平的 GAP-43 表达似乎与推测的神经元表型相一致。在培养的 PC12 细胞可分化出两种不同的细胞类型,暴露于神经生长因子(NGF)可分化为神经样细胞,暴露于糖皮质激素则分化为嗜铬细胞样细胞,神经细胞选择时伴随 GAP-43 的 mRNA 的增加,而糖皮质激素抑制 GAP-43 的表达。

GAP-43 基因已被克隆,这使我们有可能对调节因素进行鉴定,例如,限制神经细胞表达的因素,可能与暴露于 NGF 后导致的神经再生时 *GAP*-43 表达增加有关,或与应用糖皮质激素后导致的 *GAP*-43 表达抑制有关。

大鼠 *GAP*-43 基因有三个外显子和两个内含子,其长度为 50kb。第一个外显子编码氨基端的 10 个氨基酸,其中包含着生长锥靶信号和与 G_0 结合的区域;第二个外显子含有钙调蛋白结合区域,前端为丝氨酸,它是蛋白激酶 C 磷酸化部位。GAP-43 磷酸化后,与钙调蛋白结合减少可能正是由于丝氨酸的位置与钙调蛋白结合区比较接近所致。

GAP-43 启动基因与众不同。与许多组织特异性基因不同,它含有数个转录起始位点,但缺少 TATA 框。与外周神经相比,部分转录起始位点在中枢神经系统被充分利用。*GAP*-43 基因的一股含有一长段嘌呤同聚体,另一股则含有嘧啶同聚体,其序列呈非 B 型 DNA 结构,又称为 H-DNA。目前尚不清楚是否有,或哪个组分在特异性调节中起作用。类固醇和 NGF 是两种已明确的 GAP-43 调节物,它们似乎都不是通过逆向调节成分而起作用的。事实上,类固醇减少转录水平的 GAP-43 RNA,而 NGF 可能是通过稳定 RNA,在转录后起作用。

总结

上述证据提示,GAP-43 是高活性的调节蛋白,可能在被称为生长锥的神经结构中发挥作用。一个统一的认识可能是,总体重塑状态(对重建的敏感性)在 *GAP*-43 基因水平进行调控。在发育、再生过程中 *GAP*-43 基因被激活,在重建过程相对重要(如学习,记忆)的脑区,*GAP*-43 基因被持续激活。根据这种模式,在单细胞内生长锥活性的限制将取决于 GAP-43 的选择性靶组织,因为生长锥中含有这种靶信号。最后,分布在细胞内特定区域的 GAP-43,通过与细胞表面转导部分(如众所周知的 G_0)相互作用,可能调节第二信使活性,从而接受细胞外信号,发挥局部调节生长反应的作用。

参考文献

Benowitz LI, Routtenberg A (1987): A membrane phosphoprotein associated with neural development, axonal regeneration, phospholipid metabolism, and synaptic plasticity. *TINS* 10:527 - 532

Dekker LV, De Graan PNE, Oestreicher AB, Versteeg DHG, Gispen WH (1989): Inhibition of noradrenaline release by antibodies to B-50 (GAP-43). *Nature* 342:74 - 76

Skene JHP (1989): Axonal growth-associated proteins. *Ann Rev Neurosci* 12:127 - 156

Strittmatter SM, Valenzuela D, Kennedy TE, Neer EJ, Fishman MC (1990): G_0 is a major growth cone protein subject to regulation by GAP-43. *Nature* 344: 836 - 841

Zuber MX, Strittmatter SM, Fishman MC (1989): Amembrane-targeting signal in the amino terminus of the neuronal protein GAP-43. *Nature* 341:345 - 348

Mauricio X Zuber, Mark C. Fishman
陈秀清 译 路长林 校

记忆贮存机制及种属间的保守

寻找学习与记忆的神经物质促进了许多模型系统的发展,这给证明学习及便于神经分析提供了有利条件。已经研究的模型系统包括海兔属(*Aplysia*)鳃及水管的收缩,蜜蜂的航行及喙(proboscis)的伸出,猫短潜伏期的眨眼,螯虾(crayfish)的逃避反应,狗的流涎及腿屈曲,果蝇的气味回避,蝇的喙伸出,*Hermissenda* 趋光性及足的收缩,蛞蝓(*Limax*)的味觉反感,水蛭的逃避反应,蝗虫的腿运动,猴子选择行为,章鱼选择行为,鸽子心率的变化,兔心率及瞬膜反应,大鼠睑及脊柱反应,枪乌贼的逃

避行为,海龟的眨眼反应。这些增进我们对学习与记忆理解的模型系统的应用,在很大程度上依赖于所研究的学习类型以及学习的神经底物已被分析的水平。各学习类型间的一个有益的区别是非相关性学习(如习惯化)与相关性学习(如经典条件反射)间的区别。非相关性学习的例子如习惯化和敏感化对一个机体如何对重复给予的单一刺激作出反应提供了有益的信息。然而,可能更令人感兴趣的是一个有机体如何对一系列相关的事件作出反应的信息。通过研究相关性学习的例子如经典条件反射可获这方面的完善信息。学习的神经底物分析水平间的差异实际上是确定、分类涉及学习及记忆的特殊结构与分析这些结构发生的细胞及分子机制间的区别。本文将综述这些模型系统中的一小部分例子,在这些例子中,分析已达到了细胞及分子水平。

海兔属

在研究海兔属鳃及吸管回缩的实验中,Kandel及其同事发现触摸吸管或外套膜引起轻微的吸吮和鳃的回缩、而电刺激其尾巴可引起强烈的吸吮和鳃的收缩。对海兔属模型系统的研究为习惯化及敏感化的非相关学习现象提供了珍贵的信息。给予重复刺激后鳃及吸管的回缩反射能被习惯化或强度降低,这种强度的降低或习惯化不是疲劳的结果,它能通过不同强度的刺激去除习惯化或恢复。同样的回缩反射也能被敏感化或者增强。换句话说,如果在尾部给予一系列强刺激(即重复电刺激),其反应也会变强。

参与鳃及吸管回缩的环路包括外周及中枢神经系统的神经元,尽管如此,兴趣还是集中在中枢神经系统的腹侧神经节,那儿约有25个与控制回缩的中间及运动神经元发生突触联系的吸管感觉神经元已被鉴定。

与习惯化相关的一个电生理现象是控制回缩反射的中间及运动神经元的兴奋性突触后电位的幅度进行性减小。这种减小的生物物理学基础据认为是Ca^{2+}电流的减少,但有待进一步研究。重复给予电刺激尾部时(敏感化过程),中间神经元被兴奋,释放的递质数量增加,这反过来又突触前易化了感觉神经元。这种突触的易化已证明产生K^+电流减小,这是一种增强的缓慢去极化,感觉神经元的动作电位增宽,突触电位增大。环磷酸腺苷(cAMP)介导的磷酸化与敏感化相关的持续性突触电位增强有关,但应注意,虽然习惯化及敏感化的电生理现象推测发生于感觉、运动、中间神经元突触联系水平,但仅在细胞胞体水平观察到。然而最近又发现末梢分支结构改变与习惯化及敏感化有关。

Hermissenda

海蜗中 *Hermissenda* 的相关性学习是基于经典的条件反射过程:给予3s光信号(条件刺激,CS)同时给予2s的旋转(非条件刺激,US)。通常,动物的旋转会引起依附于躯体的肌肉收缩以及其足抓紧笼底。将处于昼夜周期白天时的动物置于黑暗中,单独给予光CS引起动物朝光源运动的趋光反应。给予光-旋转配对刺激后,结果使经典条件反射动物比对照动物趋向光运动的潜伏期明显延长,对照组动物包括单独接受旋转、随机但分别单独给予光及旋转刺激或严格交替给予光及旋转的刺激。

趋光运动学习的潜伏期增加是CS-US配对数目及CS-US间期的函数。这种学习能被消除,并且对光CS是特异的,它表现对CS-US事件敏感和保留。除了趋光运动的学习特异性变化,训练动物也显示对光-足收缩的新反应,这也作为一种培训功能。观察黑暗中的 *Hermissenda* 对旋转反应,可见足(唯一的运动器官)长度缩短15%～20%,也发现训练前光反应中足的长度稍有缩短。给予光及旋转配对刺激后,所有训练动物原对旋转的非条件反射出现足收缩现象的又对光产生一个新反应。新产生光引起的足收缩在未训练动物中不出现,在随机给予光与旋转的动物中也不出现。

涉及 *Hermissenda* 相关性学习的感觉传入包括视觉及前庭系统的细胞。涉及运动传出的包括控制足及使动物转向光源的肌肉的运动神经元。视觉系统包括两个相关原始眼,每个含有一个晶状体、色素细胞及5个光感受器(3个B型细胞及2个A型细胞)。前庭系统由2个耳囊构成,每个含有12个毛细胞及一簇被称为stataconia的结晶,它在重力方向变化时刷过毛细胞。在 *Hermissenda* 已发现视觉及前庭通路在感觉细胞的水平上有会聚。在感觉传入到中间神经元上也有会聚,反过来,与运动传出连结。对视觉及前庭通路内及它们之间的网络进行详细分析是可能的。对这种神经组构的了解使我们能够在训练引发的信号通过确定的通路时进行一步步追踪。

光与旋转配对刺激可导致B型光感受器兴奋性增加,A型感受器兴奋性下降。兴奋性的变化是 *Hermissenda* 感觉通路的几种输入相互作用的净结果。首先,光兴奋B型光感受器,旋转兴奋毛细胞,反过来又抑制B细胞。当旋转停止时,毛细胞活动降低,甚至低于未刺激的水平,以致B细胞从毛细胞的抑制状态中释放出来。第二,当光与旋转配对

后，B型光感受器的兴奋使毛细胞的抑制信号分流，从而，减少了旋转诱导的对B细胞的抑制作用。第三，当光与旋转停止后，视神经节中的第二级视细胞对B细胞有一个增强的兴奋性反馈。第四，毛细胞释放的递质γ-氨基丁酸(GABA)作用到B细胞引起延长的去极化及K^+电流减小。GABA的这些效应被B细胞的极化增强，B细胞极化在训练中光与旋转配对时最大。这四个来源兴奋增加的积聚引起B细胞整个兴奋性增加，因此它对光的反应增强延长。B细胞兴奋性增加的一个结果是抑制了一个神经元链，后者负责控制足旋转肌肉的运动神经元冲动。另一个结果是毛细胞控制的中间神经元兴奋性增加，从而兴奋了控制足收缩的运动神经元。

细胞内Ca^{2+}的增加导致B型光感受器对配对刺激特异性兴奋，也导致某些K^+通道失活。学习过程中，细胞内Ca^{2+}的增加与二酰甘油(一种膜结合脂)水平的升高相互作用，引起Ca^{2+}敏感的蛋白激酶C(PKC)从胞质向胞膜移动，在胞质它增加K^+流，而在膜它降低K^+流。阻断PKC从胞质向胞膜移动的药物也能阻断K^+流的降低。最近PKC作用的靶蛋白分子被确定为一种相对分子质量为20000的G蛋白，它的变化是作为条件反射的一种结果。G蛋白的激活也确实促进了相关学习对B型光感受器上K^+电流的效应。

猫眨眼

Woody及其同事报道猫短潜伏期的眨眼反应的变化是短的卡塔声CS与眉间轻拍的US配对引起的。这些变化的特征是面神经核、感觉及运动皮层、眼睑肌肉诱发电位振幅增加。然而，配对刺激并不一定特异性地改变一个已经存在的反应。存在的非相关现象如敏感化及习惯化保护能解释短潜伏期反应的变化，而且，当条件反应确实来自经典条件反射过程，从长潜伏期反应到进行性短潜伏期反应，这些反应的潜伏期存在系统性变化。在猫短潜伏期眨眼中没有潜伏期变化。

虽然涉及猫短潜伏期眨眼反应的传入通路还未被追踪过，但反应的传出通路来自运动皮层，可能通过一个中间神经元到达面神经核及眼肌。在CS-US配对后，当膜的静息电位或自发放电无变化时，在激发皮层运动单位的动作电位时只需较少的电流。这些配对特异性变化提示细胞兴奋性增加，这种变化可能通过传入阻抗的增加被介导。应用递质乙酰胆碱(ACh)、环磷酸鸟苷、cGMP依赖的蛋白激酶(cG-PK)，运动皮层细胞的传入阻抗能被增加，而应用cAMP或Ca^{2+}则不行。最近的研究指出，ACh及cGPK降低这些细胞的净输出电流。由此产生一个假说：这种电流持续的降低可能介导兴奋性增加，这与短潜伏期的眨眼中配对特异性改变一致。

兔的瞬膜反应

Gormezano及其同事首次报道了将声音的CS与角膜吹气US配对时，产生兔的瞬膜反应(NMR)这一经典的条件反射。通常，角膜空气冲击引起瞬膜及外睑闭合时间的延长，而声音不引发这种反应。给予动物配对的CS-US刺激后，动物对声音出现瞬膜反应，通过几天的训练，动物出现瞬膜反应的频率增加，直至接近95%CRs出现。在标记的对照中，单独给予动物CS、US或明确不配对地给予CS及US，任何一天，有瞬膜时间延长的动物不会超过6%，而平均水平不会明显高于基础比率2%～3%。进一步的行为实验显示条件反射NMR的获得显示经典条件反射的所有特点：包括对CS-US配对数目，CS-US间隔，CS和US的强度，CS的特异性及补偿的敏感性。

兔NMR感觉传入包括脑干听觉通路及角膜的传入，这些传入信息通过脊髓三叉神经核到达下橄榄核、小脑及控制眼球缩回及瞬膜收缩的外展神经副核的运动传出部分。除了这些主要的通路，CS及US信息也可以到达大脑其他部分如海马、小脑及皮层。Thompson及其同事进行的大量损伤及记录研究揭示海马及小脑起重要作用，例如，在海马及小脑同时记录到类似于条件性瞬膜反应的神经电活动。置于海马CA1区锥细胞上的电极记录显示作为经典NMR条件反射的CA1细胞比给予未配对刺激的CA1细胞对声音CS反应频率更高、潜伏期更短。

在经典条件反射的兔海马切片上，CA1细胞内记录显示通过细胞膜的K^+流减少，这与*Hermissenda* B型光感受器情况很相似。事实上，CA1细胞的电压钳记录显示，Ca^{2+}的存在令K^+流作为经典条件反射的一项功能被调节，这些与在*Hermissenda*证实的相关性学习的趋势相同或十分类似。经典条件反射形成后测定PKC发现在CA1细胞胞体附近膜结合的PKC开始增加，然后转移到CA1树突。有趣的是，CA1细胞中PKC的移动能被佛波酯人工诱导，引起在条件反射中发生的同样的K^+电流降低。最后，在小脑皮层小叶HVI脑薄片上，浦肯野细胞树突内记录提示HVI叶树突兴奋性呈条件特异性增加，而HVI区是涉及NMR经典条件反射的小脑区域。

结论

看来很清楚，随着目前许多模型系统的研究，洞

察学习与记忆内在的神经机制有巨大的潜能。当使用模型系统的研究集中于相关性学习时,已有两个模型系统被开始用来了解学习内在的细胞与分子神经机制。事实上,海螺、*Hermissenda* 及白化兔的研究提示,涉及相关性学习的行为与神经机制,在表面上看来存在着毫无联系的种属间保守。在两个种属内,动物学会将一个无关的信号与一个有意义的事件联系起来,这种相关性学习的结果是,涉及每一个联系的神经系统中特异的靶细胞膜特性的持续性改变。有一点必须指出,观察到的变化仅仅是在许多脑区可能发生变化的一种。每个这样的脑区可能负责贮存关于一个简单学习任务的不同信息。

参考文献

Alkon DL (1987): *Memory Traces in the Brain*. New York: Cambridge University Press

Alkon DL (1989): Memory storage and neural systems. *Sci Am* 261: 42 - 50

Kandel ER (1976): *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*. San Francisco: Free Press

Schreurs BG (1989): Classical conditioning of model systems: A behavioral review. *Psychobiology* 17: 145 - 155

Thompson RF (1986): The neurobiology of learning and memory. *Science* 233: 941 - 947

Woody CD (1986): Understanding the cellular basis of learning and memory. *Annu Rev Psychiat* 37: 433 - 493

Bernard G. Schreurs, Daniel L. Alkon
陈哲宇　译　路长林　校

发育过程中的神经元死亡

神经元的死亡通常被认为是其正常发育过程中的一个共同特征,这种死亡常常是大范围的并且发生在特定的发育阶段。这种神经元死亡在复杂的神经回路形成过程中的实际作用还远未了解,但已提出以下一些主要的假说,它们都有实验证据相支持:(1) 神经元的死亡可能使其数量与靶神经元相匹配,即清除那些正常功能不需要但生存代谢消耗很大的神经元;(2) 形成不适当的联系或存在其他方面功能缺陷的神经元都可能被清除,从而使环路更加精确;(3) 在节肢动物中,神经元的死亡可能利用重复的节间固定联系产生节段间差异,此外,还可用以产生其他的差异,例如性别特异性差异,在此差异中雄性可能需要一大群神经元,而雌性则不需要;(4) 神经元死亡也可能清除那些动物结构或功能改变后不再需要的神经元,比如昆虫变态后。在神经系统的不同部位或不同种属间,神经元的死亡可能在不同程度上起到上述各种作用,因而,寻求一种唯一共同的原理可能是无益的,这也是一些实验结果明显矛盾的原因之一。拒绝接受单一细胞机制也应当小心,不管怎样,在过去的五年中,人们已经开始阐明细胞死亡的真正机制。考虑到神经元死亡在神经元发育中作用,故以此文综述神经元死亡的机制。

神经元群间的数量匹配

神经细胞死亡的作用以及神经元对靶组织的依赖性使人们得以正确认识在脊椎动物中广泛发生的神经元死亡。R. Levi Montalcini 和 V. Hamburger 在 20 世纪四五十年代进行的经典实验表明,发育早期手术切除靶组织——肢体后,大量神经元发生变性。此外,还观察到感觉神经节自然发生了细胞死亡,和靶细胞数量明显减少相平衡(即非肢体水平)。后来的 20 年中,人们发现自然发生的细胞死亡使许多神经元群的数量降低了 25% 到 75%。此种形式的细胞死亡与靶组织切除引起的细胞死亡同时发生,几乎与此同时,神经元开始了与靶细胞的正常突触联系。上述结果使人们推测神经元产生过剩并且经历了为周围靶细胞的某些方面而进行的竞争,只有最适者才能存活,如何定义适存者仍不清楚。睫状神经节和脊髓运动神经元解剖和生化分化达到相当程度,死亡前向靶细胞发出轴突并接受传入冲动。这些细胞没有肉眼可见的缺陷,运用下面描述的几种实验过程,可使其存活。

神经生长因子(NGF)的研究支持神经元竞争靶细胞产生的供应有限的营养或存活因子的想法。感觉和交感神经元存活依赖于 NGF,当胚胎暴露于 NGF 抗体时,神经元死亡。另外,这些神经元能将 NGF 从靶细胞逆行运输到胞体,外源 NGF 可阻止神经元死亡。分子生物学的发展导致越来越多的其他可能的存活因子的发现和基因克隆,如脑衍生神经营养因子(BDNF)、睫状神经营养因子(CNTF)和神经营养素-3。更多因子的被发现,很大程度上是因为它们能够防止体外培养的某些类型神经元的死亡,重要的是须牢记在体内它们可能不是真正的存活因子。因子是否具有营养作用还必须通过另外两个实验来确定,即胚胎给予因子抗体导致神经元死

亡和外源因子阻止胚胎期神经元发生的正常死亡。不管怎样，现在形成一种观点，认为作用于不同类型的神经元可能有不同的存活因子，多种存活因子可能共同作用于同一神经元群，例如，背根神经节细胞对 NGF 和 BDNF 均产生反应。有实验表明胶质细胞以及靶细胞可能产生营养因子。

回到数量匹配假说，在几个系统(鸡脊髓运动神经元、大鼠小脑浦肯野细胞)中，实验诱导靶细胞数量减少导致存活神经元数量大致成比例下降。对某些系统而言，包括脊髓运动神经元，增加靶细胞的数量可以挽救 40% 通常要死亡的神经元但不能挽救所有细胞，提示这些神经元不完全是为竞争适量营养因子而死亡的。一些神经元早期就死亡了，不可能有机会参加周围的竞争。另一种可能是，如果在竞争过程中神经元失去摄取营养因子的突触或侧索，其中有些可能在脆弱期缺乏足够的营养支持，即使面对足量的靶细胞，也会发生死亡。最后，一些神经元可能因为某些不当因素而死亡。

如果存活神经元的最后数量是由有限的靶细胞数量调节的，那么正常的靶细胞数量就不应能支持多于此数量神经元的存活。这种推测为下述实验证实：使两侧视峡核神经支配一只眼睛，结果两侧神经元总数不超过正常时神经元总数，并且来自对侧眼(正常投射)神经元数量与来自同侧眼投射的神经元数量截然相反；然而在类似实验，非洲蟾蜍一条后肢能支持两倍于正常神经元的数量。

这种矛盾结果的解决需要在细胞水平更加全面理解神经元与靶细胞的相互作用。现已清楚，许多因素可影响竞争过程，包括传入冲动和争论中的环路功能活动的程度。使用 *d*-筒箭毒碱或 α-银环毒素阻断鸡神经肌肉活动可挽救所有运动神经元，这很可能是由于不活动诱导的营养因子数量增加。然而最近已证明，这种处理也导致肌肉内神经末梢分支及突触形成增加。因此，最终结果可能不仅受营养因子产生的数量影响，而且受神经元接近的影响，可能依次依赖于分支、形成的突触数目，甚至活动依赖的营养因子的摄取。最近培养研究表明去极化可以防止撤出营养因子引起的神经元死亡，提示与细胞获得最适细胞内钙浓度有关。这是神经元活动本身影响细胞死亡程度的另一种方式。总之，为了生存，神经元必须整合在有功能的神经元环路中，与自己的上、下游细胞建立起有效的联系。

联系活动中错误的清除

人们提出脊椎动物神经元死亡的第二种主要作用是清除那些弄错靶细胞及形成不适当联系的细胞。该假说的极端观点认为从起初随机形成的联系中雕刻出精确的环路。这已不成立，因为很多神经元在死亡前与靶细胞的联系已进行到相当的程度。因此，在许多情况下，细胞死亡改善了投射的精确性或程序投射的特异性。然而一些部位，特别是在脊椎动物的中枢神经系统，是发生轴突退缩而不是细胞死亡。细胞死亡在特殊环路形成中起作用的例子也稳定增加，早期的例子是当网膜细胞死亡时大鼠颞侧网膜到尾侧上丘的投射消失。由于这些尾侧投射神经元被长效染色剂标记，所以有可能证明投射的消失是由于细胞死亡而不是轴突退缩。

总之，脊椎动物神经元死亡很可能与数量匹配和提高连接精确性有关。在这两种情况下，细胞死亡的原因可能都是细胞不能有效地竞争存活因子。在错误清除情况下，投射错误细胞的某些特征，包括功能激活的方式，可能使它们处于竞争的劣势。

节段或性别差异的产生

神经元死亡的不同形式已在几种无脊椎动物中得到阐述，它有助于产生节段差异，并随后在每个节段形成细胞连接的固定形式。在线虫，细胞连接的固定型式是每节内的重复。在任何给定节内，不需要的子代通过细胞死亡予以清除，通过突变使注定正常死亡的子代细胞存活，人们从而确定了调节这种形式细胞死亡的基因。由于线虫中注定要发生程序性死亡的神经元在出生后不久就消失了，所以这种神经元死亡与脊椎动物中多见的竞争性神经元死亡不同。水蛭和昆虫也发生此种形式的细胞死亡。在脊椎动物，细胞死亡也可导致节段差异，尽管也可能由于在某些节段水平缺乏靶细胞而不是由于严格的程序性死亡引起的。越来越多的证据表明，某些类型神经元群数量的性别差异是由于神经元死亡所致。在这些情况下，雄性产生的雄性激素可能导致雄性比雌性有更多神经元存活，因此激素也能影响细胞死亡过程。

暂时起作用神经元的清除

脊椎和非脊椎动物的细胞死亡可从神经环路中清除那些动物状态变化后不再需要的神经元。昆虫变态后丢失许多神经元，很显然是直接对蜕皮激素水平变化的反应。脊椎动物与此类似，在甲状腺素作用下蝌蚪变形时，就失去了几种神经元。此时，激素可能直接作用于神经元，或通过引起它们的靶细胞变性间接作用于神经元。最近，在一些鸟类与鸣叫有关的核团中发现了神经元的季节性翻转，包括细胞死亡。

细胞死亡的细胞机制

人们在线虫中发现了能产生细胞毒性物质的基因,这一发现使人们得以确定此种形式细胞死亡的细胞机制;然而,脊椎动物神经元为什么在不能得到足够营养因子时死亡的问题变得更加难以理解。最近,Eugene Johnson 及其同事在体外模型系统取得了一项重要进展,即 NGF 神经元死于撤出 NGF。它们得到了意想不到的发现,细胞死亡是一个积极过程,营养因子的撤出开始了一系列需要新蛋白质转录和翻译的过程,因此,可用转录或蛋白质合成抑制剂加以阻断。类似的发现也见于体内实验中运动神经元的死亡。因此,人们提出细胞存在内在的自杀程序,而且营养因子可能抑制这一程序。尽管这是纯理论性的,但是人们使用这样一个模型系统很可能在不久能真正洞察细胞死亡的机制。

参考文献

Barde Y-A(1989):Trophic factors and neuronal survival factors. *Neuron* 2:1525 - 1534

Finlay B, Pallas S (1989):Control of cell number in the developing mammalian visual system. *Prog Neurobiol* 32:207 - 234

Oppenheim RW (1989): The neurotrophic theory and naturally occurring motoneuron death. *Trends Neurosci* 12:252 - 255

Truman JW (1984):Cell death in invertebrate nervous systems. *Annu Rev Neurosci* 7:171 - 188

Williams RW, Herrup K (1989): The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci* 11:423 - 453

Lynn Landmesser

董 艳 译 路长林 校

肌张力障碍:遗传学和肉毒杆菌毒素的治疗

肌张力障碍的定义和分类

肌张力障碍是一种综合征,主要表现为持续性肌肉收缩,常引起持续或间歇性颤搐和重复的动作,或者引起姿势异常。肌张力障碍可累及任何部位随意肌。由于这些动作和产生的姿势常很特别且罕见,因此本病是神经科最易误诊的疾病之一。该病发病率不详,但我们估计在美国大约有 5 万到 10 万原发性肌张力障碍的病例。

作为一种临床综合征,我们根据临床症状、起病年龄和病因将患者分类。分类有其重要性,它能为我们提供有关预后和治疗方法的帮助。分类如表 1 所示。

表 1 肌张力障碍的分类

- **I. 起病年龄**
  - A. 婴儿型(0~2 岁)
  - B. 儿童型(2~12 岁)
  - C. 少年型(13~20 岁)
  - D. 成人型(大于 20 岁)
- **II. 病因**
  - A. 原发性
    - 1. 遗传型
      - a. 常染色体显性
        - 经典型
          - 儿童起病的肌张力障碍
          - 成人起病(基本局限)的肌张力障碍
        - 变异型
          - 多巴有效的肌张力障碍
          - 肌阵挛性肌张力障碍
          - 发作型
            - 动作源性
            - 非动作源性
      - b. X-性联隐性
    - 2. 散发性(未证实的遗传方式)
      - 经典型
      - 变异型
  - B. 继发性
    - 1. 伴发其他神经病
      - a. 遗传性疾病(如威尔逊病、亨廷顿病、蜡样质脂褐质生成症)
      - b. 散发性疾病(如帕金森综合征)
    - 2. 环境。如外伤后,感染后,血管性,肿瘤,中毒,酚噻嗪类(迟发性)
    - 3. 精神源性
- **III. 分布**
  - A. 局灶性
    - 1. 眼睑阵挛(强迫的、不由自主的闭眼)
    - 2. 口颌肌张力不全(面、颌或舌头)
    - 3. 痉挛性斜颈(颈)
    - 4. 书写痉挛(手肌活动诱发的肌张力障碍性紧缩)
    - 5. 痉挛性构音障碍(声带)
  - B. 节段性(颅、躯干、下肢)
  - C. 多灶性
  - D. 全身性(能行走、不能行走)

肌张力障碍几乎在任何年龄均可起病。我们所在的肌张力障碍临床研究中心内有 1350 多位原发性肌张力不全患者就诊,根据我们所见,出现症状时

间早到出生 9 个月,晚至 85 岁。通常,起病年龄分布曲线有两个峰:一个是 18 岁,另一个为 42 岁。当患者出现症状早于 26 岁,我们称之为"早发";若晚于 26 岁,则称之为"晚发"。此外,我们还可以按下列年龄段分类:婴儿型(0~2 岁),儿童型(2~12岁),少年型(13~20 岁),成人型(大于 20 岁)。

如果按张力障碍累及范围分类可分为局灶性、节段性和全身性。局灶性肌张力障碍症状累及身体某一个部位的一小组肌肉,节段性肌张力障碍症状累及一脊段的一组肌肉,全身性肌张力障碍则波及全身。局灶性肌张力障碍的常见实例(表 1)包括眼睑痉挛(强迫的、不由自主的闭眼),口颌部肌张力障碍(面、颌或舌部),痉挛性斜颈(颈部),书写痉挛(手肌活动诱发的肌张力障碍性紧缩),痉挛性构音障碍(声带)。局灶性肌张力障碍在晚发组中较多见,全身性肌张力障碍则于早发组多见。

根据病因分类有原发性和继发性肌张力障碍。在原发性肌张力障碍患者(ITD)中,通过病史、体检和实验室检查,没有造成肌张力障碍症状的任何肯定的原因。因此,该组患者围产期史正常,早期发育良好,没有神经疾病史以及没有使用过已知可造成获得性肌张力障碍的药物(如酚噻嗪类),患者的智能、锥体束、小脑和感觉检查正常,各种诊断检查也正常。凡有上述各项异常的患者则归类于继发性肌张力障碍。临床症候常为病因提供线索。典型的原发性肌张力障碍一般在活动时诱发,受累部位有目的活动时症状加重,休息时该部位显得正常。继发性肌张力障碍一直处于一个肌张力障碍姿势,出现局限于身体一侧的(偏身肌张力障碍)肌张力障碍提示为继发的肌张力障碍。

典型原发性变形性肌张力障碍与变异型原发性变形性肌张力障碍应根据其临床特点区别。前者肌张力障碍的动作和姿势是唯一异常的神经症状,这些肌张力障碍症状是持续存在、非阵发性的,对小剂量左旋多巴无绝对效应。帕金森表现和肌阵挛在原发性变形性肌张力障碍中并不存在。变异型(即非典型性)肌张力障碍具有不典型的表现,例如,发作型的肌张力障碍呈现间断稀少发作,X-性联遗传且多巴反应的肌张力障碍可有帕金森综合征的伴症,肌阵挛性肌张力障碍可有肌阵挛或饮酒后的闪电样抽跳。

应用肉毒杆菌毒素治疗肌张力障碍

由于我们对肌张力障碍在脑部的确切异常机制的认识像累及中枢神经系统的其他神经科疾病一样十分不足,故肌张力障碍的治疗受到限制。因此,大多数治疗主要是对症和经验性的。多数情况下治疗必须个体化,一个患者常要用多种方法治疗。

应用心理治疗、感觉性生物反馈、自我催眠之类的行为纠正方法只能轻微减轻症状。这些方法有助于提高患者的应付和适应能力。理疗、机械支架、言语治疗和针灸之类的物理方法如果单独应用,一般效果甚微。在肌张力障碍性痉挛受机械支架的物理阻力对抗时可引起擦伤。直至出现肉毒杆菌毒素治疗之前,单独应用或联合应用药物治疗一直是治疗的主要手段。发现有好处的药物有抗胆碱能药物,多巴胺激动剂、多巴胺颉颃剂、儿茶酚胺耗竭剂、酚噻嗪类、力奥来素和卡马西平。在一个相当病例数量的研究中(Greene, 1988),其中约 40%病人至少有 2 个月时间获得有益的帮助。但是治疗的副反应相当常见。明显减轻肌张力障碍性痉挛的药量也常常能减退精神和全身活动能力,此时必须停药。手术治疗方法很多,局限性肌张力障碍的外围性手术有肢体肌腱移植、脊神经根切断术、神经支切断术(治疗痉挛性斜颈)、肌肉切除术、面神经切断术(治疗眼睑痉挛)、喉返神经钳闭或切断术(治疗痉挛性构音障碍)。少数几位学者推崇放置颈部神经干刺激装置,但在严格对照的研究中发现此法价值不大。脉络膜动脉结扎术、应用普鲁卡因或酒精造成苍白球化学破坏、立体定向红核丘脑破坏等脑部直接手术可产生显著效果,但能引起癫痫发作、轻偏瘫或构语障碍的伤残。

早期,临床应用局部注射 A 型肉毒杆菌毒素(Botox)治疗斜视,目的是阻滞某些神经肌肉接头,从而使传入眼直肌的神经冲动重新获得平衡,以增强眼球会聚效果。在 Botox 之前曾考虑用几种药物,包括 α-银环蛇毒,但每种药物均有其不足之处,如缺乏选择性、无法预测的副反应、药物作用时间短以及一定的抗原性。Botox 是一个潜在性的神经肌肉阻滞剂,没有其他尝试性药物的诸多不足,所以具有一定前途。

制备过程为:C 型肉毒杆菌的培养物于发酵器内生长后,通过离心收取并再经酸化,制剂用人血清白蛋白稀释到设计浓度。在美国,毒性以小鼠为单位来衡量,1 单位(U)表示小鼠的 LD_{50}。猴子的 LD_{50}大约为 39U/kg,这提示人类的 LD_{50} 大约为 2730U。市售 Botox 为每小瓶 100IU 冻干粉。临床应用时,用无菌盐水将之重配为 12.5~50U/ml 浓度的溶液。

需要治疗的是仅限于某一身体区域的不恰当肌肉收缩的患者,这些肌肉可通过肌电图的针电极来判断。通常我们选择挛缩最活跃的肌肉作为注射

点,注射部位可以在皮下或肌肉内。多年来,我们已掌握了一些特殊肌群的平均起始注射剂量。

Botox 已成为治疗局灶性和节段性头颅肌张力障碍患者最有效的手段,在很多病例中已取代药物治疗和手术治疗。控制眼睑痉挛、痉挛性斜颈的颈部肌张力障碍、痉挛性构音障碍以及牙关紧闭的口颌肌张力障碍方面,我们认为 Botox 是大多数患者的首选治疗。对痉挛性构音困难同时辅以言语治疗,对颈肌张力障碍同时辅以理疗。Botox 治疗失败或形成肉毒杆菌毒素抗体的那些患者才用其他治疗方法。抗体生成不多见,但应用大剂量毒素治疗的患者(如治疗颈部肌张力障碍时)中可能出现。

我们建议,掌管使用肉毒杆菌毒素的人员需要懂得运动障碍的诊断和治疗、相关的解剖知识,并会用肌电图来定位所需治疗的肌肉。在妊娠、周围神经病、神经肌接头病(重症肌无力、Eaton-Lambert 综合征、运动神经元病)以及应用像氨基糖苷类抗生素等神经肌肉传递阻滞剂时,使用 Botox 要小心谨慎。

在美国,食物和药品管理局(FDA)已批准 Botox(商品名为 Oculinum)用于治疗斜视和与肌张力障碍相关的眼睑痉挛、良性原发性眼睑痉挛或者 12 岁或 12 岁以上的面神经疾病。在某种情况下,如果获医学团体认可,指征又认为是安全和有效的,应用范围可在认可的法定范围中扩大[如颈部肌张力障碍(痉挛性斜颈)、痉挛性构音障碍、闭颌性口颌肌张力障碍]。Botox 治疗其他肌张力障碍症状和痉挛的应用研究正在进行,前景看好。

肌张力障碍的遗传学

几个家系的证据表明肌张力障碍可能是一种遗传疾病,通过早年的和近代的许多学者阐述有肌张力障碍症状的家族史的发病患者的家系研究提供了证据。而且,美国和以色列的几个大范围研究记载:在 Ashkenazi 犹太人中肌张力障碍的发病率是正常人群的 5 倍。根据 20 世纪 70 年代 Eldridge 的研究认为原发性肌张力障碍在犹太人中可能是常染色体隐性遗传,在非犹太人中属常染色体显性遗传。研究还认为犹太患者和非犹太患者的临床表现存在差别:犹太患者比非犹太患者起病年龄小,疾病造成的伤残更严重。然而这些早年的材料已被新近研究所否定。

我们对肌张力障碍的遗传学的了解,在 20 世纪 80 年代取得了巨大的进展。我们的研究中心和其他机构进行的临床研究已证明了早发的原发性肌张力障碍是常染色体显性遗传,在犹太人和非犹太人中,早发的原发性肌张力障碍的外显率降至 0.3～0.4。不过,非犹太人家族中的外显率明显较高。

如上所述,开始和最后受肌张力障碍累及的躯干部位随发病年龄不同而不一样。犹太患者和非犹太患者同样存在发病年龄和症状学之间的关系,提示在这两个人种中有共同的病因和病理生理。年轻人发病早期就累及腿部、上臂且很可能波及身体其他区域。随着这些患者年龄的增加,疾病起病更容易累及手臂、颈、喉或颅部肌肉,而且肌张力障碍通常相对局限于某处。

在一个高外显率(0.75)的非犹太人大家族和 12 个低外显率(0.3)的 Ashkenazi 犹太人家族中,分子遗传学的深入研究已肯定了第 9 对染色体的同一位置(9q32～34)与原发性肌张力障碍之间的锁联。这些发现提示:患典型原发性肌张力障碍的 Ashkenazi 犹太人和非犹太人,疾病累及相同的基因。非犹太人家族的高外显率可能是因为疾病累及同一位点处不同的等位基因。此外,主要由于单个基因的突变,Ashkenazi 家族可能在遗传上与他们的肌张力障碍具有同源性。

我们预见,"脑的十年"(20 世纪 90 年代)中将会在肌张力障碍的遗传和生化病理方面取得更多的进展。由于患者能够进行遗传咨询,所以他们能更清楚地了解到其肌张力障碍基因传给他们小孩的潜在危险。一旦致病基因被识别,我们应能把遗传的病例从表型模拟者中区分开来。我们应该进一步了解造成疾病的起因以及为什么该病的临床表现不尽相同。致病基因的识别可使我们获得发展早期治疗的良好契机,以免待症状出现后再行治疗。

参考文献

American Academy of Neurology (1990): Assessment: The clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurological disorders; Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee Committee of the American Academy of Neurology. (MF Brin, Facilitator of report) *Neurology* 40:1332-1336

Bressman SB, de Leon D, Brin MF, et al. (1989): Idiopathic torsion dystonia among Ashkenazi Jews: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Ann Neurol* 26:612-620

Brin MF, Blitzer A, Stewart C, Fahn S, Local injections of botulinum toxin for adductor laryngeal dystonia: a review and dose effects. In: *Neurological Disorders of the Larynx*, Blitzer A, Brin MF, Fahn S, eds. New York: Thieme Medical Publishers (in press)

Brin MF, Fahn S, Blitzer A, Ramig LO. Movement disorders. In: *Neurological Disorders of the Larynx*, Blitzer A, Brin MF, Fahn S, eds. New York: Thieme Medical Publishers (in press) Fahns (1989): Clinical variants of idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (Special Suppl): 96 - 100

Jankovic J, Brin MF, Therapeutic applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* (in press)

Kramer PL, Ozelius L, de Leon D, et al. (1990): Dystonia gene in Ashkenazi Jewish population located on chromosome 9q32 - 34. *Ann Neurol* 27: 114 - 120

Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al (1989): Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32 - 34. *Neuron* 2: 1427 - 1434

Mitchell F. Brin

王 坚 译 蒋雨平 校

多巴胺受体(D_3)基因,分子克隆和表达

多巴胺(DA)是脑的一种重要的神经递质,参与运动功能、情感和识别的控制。DA 系统功能失调与神经精神疾病有关,如帕金森病和精神分裂症。

人们已经普遍认为 DA 只作用于两种不同的受体,分别为 D_1 和 D_2 受体,两者的区别在于它们对腺苷酸环化酶活性的作用不同,以及对多巴胺制剂(即精神抑制剂)识别不同。精神抑制剂是一组用来缓解精神症状的药物,实际上主要作用于 D_2 受体。然而,有些证据提示将 DA 受体分为两种的分类法可能是不全面的。例如,在接受治疗的患者中,精神抑制药因其造成的运动副反应不同而有所区别。精神抑制剂这些不同的作用某种程度上与行为学研究中它们的药理性质有关,用脑膜上 D_2 受体放射性配体结合位点亚型能区分开。因此,想必存在着明显不同于 D_1 和 D_2 受体的其他 DA 受体亚型。这个问题不但绕有趣味,且给人以启迪,尤其在精神科领域中似有必要,设计一些比目前所用的更为安全的药物。

目前,DNA 克隆的方法学提出 DA 受体多相性的线索。一种编码 D_2 受体的互补 DNA(cDNA)已经被克隆,并证实通过不同的信使 RNA(mRNA)的拼接,D_2 受体基因能产生两种同型体,其区别在于是否存在一个有 29 个氨基酸的序列。然而,这两种同型体出现同样的药理学特性。存在 DA 受体所属的 G 蛋白偶联受体族中的结构同源性以及一种 D_2 受体 cDNA 作为探针来获得新的 DA 受体亚型。通过筛选 cDNA 和基因组文库,以及应用多聚酶链反应(PCR)技术,我们分离出一种 cDNA 克隆,它编码出一个含 446 个氨基酸的新的 DA 受体蛋白。该受体蛋白的药理学特性和在脑组织的分布与 D_1、D_2 受体明显不同。该受体称为 D_3 受体。

总的来说,D_2、D_3 受体之间的同源性占全部的 52%,但如果只考虑负责配体识别的跨膜结构阈,则其同源性高达 75%。Northern 分析指出在嗅球和下丘脑处发现 D_3 受体 mRNA 呈高含量,而在纹状体和黑质测出其含量较低。垂体中未发现有转录。大鼠脑切片的原位杂交显示 D_3 受体 mRNA 的分布与 D_2 受体 mRNA 明显不同(图 1)。D_2 受体 mRNA 的分布同 DA 支配的 D_2 受体以及[^{125}I]碘磺必利(iodosulpride)选择性标记的 DA 受体分布相一致。其密度最高处在嗅球(海马回嗅觉小岛应例外)、伏隔核和纹状体。D_3 受体 mRNA 则局限于嗅球(在海马回嗅觉小岛处呈高密度)、伏隔核腹部和纹状体。D_3 受体 mRNA 的分布局限于边缘系统范围内,该区域接受主要来自腹侧被盖部的 DA 输入和来自旧皮层的其他传入信息,影响着额叶皮层的活动。这提示 D_3 受体主要参与边缘系统区域内的多巴胺能传递,已知边缘系统与认知、情感和内分泌功能有关,而 D_2 受体在涉及运动功能的纹状体中可发挥相当作用。

使用 PCR 技术,我们观察到在 DA 神经元发源地的腹侧被盖部和黑质内用选择性神经毒引起 DA 神经元变性以后,D_2 和 D_3 受体 mRNA 均明显减少。这确定了 D_2 和 D_3 受体均充当自身受体,参与 DA 神经元活动的调控。在同一神经元系统中这两个不同的自身受体功能是什么呢?以前就认为多巴胺自身受体有许多不同的功能,如抑制冲动流、多巴胺合成及其在神经末梢或树突处的释放、协同递质的释放。可能不同的多巴胺自身受体以不同的方式参与所有上述这些活动,并涉及多个脑区。

D_2、D_3 受体在培养的细胞中稳定地表达时,它们均可被[^{125}I]碘磺利必标记,多巴胺激动剂和多巴胺颉颃剂可以清楚地区分这两种受体,但多巴胺颉颃剂区分范围较狭(表 1)。多巴胺本身在 D_3 受体的效力比在 D_2 受体处强近 20 倍。在多巴胺激动剂中,阿朴吗啡和溴隐亭在这两种受体的效力相似。

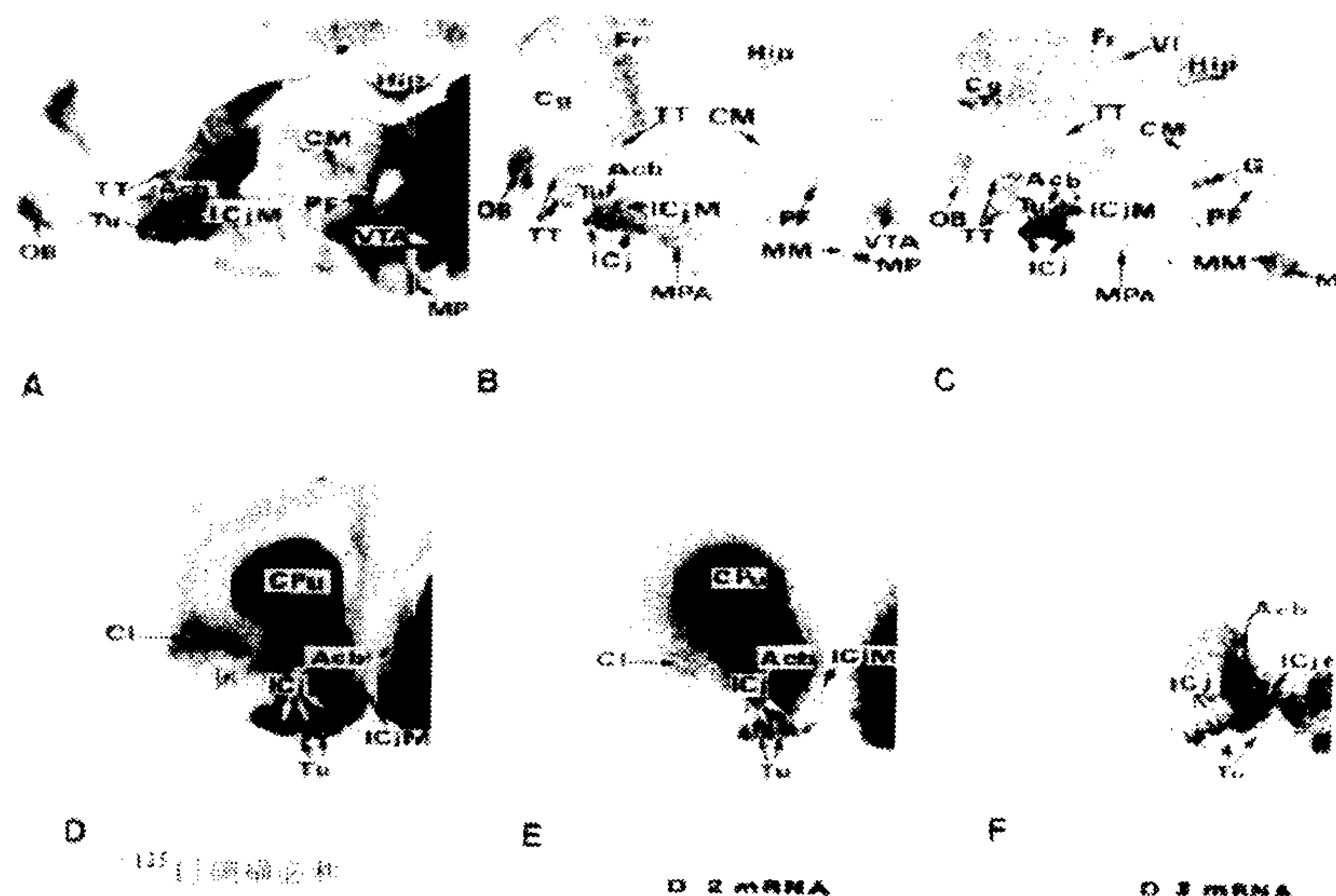


图 1　在大鼠脑中[^{125}I]碘磺必利结合位点和 D_2、D_3 受体 mRNA 的放射自显影定位。用 D_2 和 D_3 受体的探针[^{125}I]碘磺必利(A、D)，或者用选择性 D_2 受体(B、E)或 D_3 受体 mRNA(C, F)的^{32}P 标记的 RNA 探针孵育鼠脑矢状切面(A, B, C)和冠状切面。Acb, 伏隔核；Cl, 屏状核；Cg, 扣带回；CM, 丘脑中核；CPu, 尾壳核；Fr, 额叶；G, 丘脑胶状核；Hip, 海马结构；ICj, 海马回嗅觉小岛；ICjM；海马回嗅球主岛；MM, 中乳头体核中部；MP, 中乳头体核后部；MPA, 视叶前区中部；OB, 嗅球；PF, 丘脑副束核；Tu, 嗅结节；TT, 顶盖带；VTA, 腹侧盖区；VI, 脑皮层第 VI 层。

而普遍公认的选择性自身受体药物喹吡罗(quinpirole)、TL99 和培高利特(pergolide)在 D_3 受体处的效力要大大强于在 D_2 受体处的效力。另外，公认的自身受体颉颃剂 AJ76 和 UH232 是仅有的对 D_3 受体比 D_2 受体有更高亲合力的颉颃剂。此外也证实属于自身受体激动的多巴胺激动剂的一些作用涉及到 D_3 受体。大多数属于不同的化学族的多巴胺颉颃剂，在临床上用作精神抑制剂，并且可不同程度地识别 D_2 和 D_3 两种受体，发挥一定效力。例如，氟哌啶醇、硫丙拉嗪(thioproperazine)和普鲁氯哌嗪(prochlorperazine)在 D_2 受体处的效力比在 D_3 受体处强约 10～30 倍，而(－)舒必利(sulpiride)、氯氮平(clozapine)、甲硫哒嗪(thioridazine)及氨磺必利(amisulpride)在 D_2 受体处的效力仅比在 D_3 受体处强 2～3 倍。令人高兴的是，人们将前一类药物作为“有代表性的”精神抑制剂，该类药物既出现高度抗精神性作用又出现很强的致帕金森样副反应。另一方面，人们将后一类药物中的大多数常视为无代表性的精神抑制药，意味着其抗精神性的作用较弱，但造成帕金森综合征、迟发性运动障碍或急性肌张力障碍等锥体外系症状的作用也小，异常抑制效力也较少。这提出下面一个有意义的可能，即在临床和动物行为研究中观察到精神抑制药的上述不同特性可能在一定程度上反映它们阻断脑内 D_2 和 D_3 受体的能力的不同。

D_2 受体激动后可造成由毛喉素诱导刺激的 cAMP 生成受明显抑制。但激动 D_3 受体时、即便是在多巴胺的饱和浓度，也未见到这种效果，而且在没有毛喉素时也未出现 cAMP 生成增加。这提示，D_3 受体介导了细胞内活动，而不是介导刺激或抑制 cAMP 生成，因为刺激或抑制 cAMP 已知分别由 D_1 和 D_2 受体介导。

这确立了 D_3 受体是多巴胺的一个新的靶点的地位，在分子特性、药理学、组织分布、可能还在遗传转导系统等方面，D_3 受体肯定不同于以前的 D_1 和 D_2 受体。另外，D_3 受体选择性地表达于边缘系统或与边缘系统联络的分散的脑区，而 D_1 和 D_2 受体则广泛表达于所有主要的接受多巴胺的区域。同 D_2 受体一样，D_3 受体既是一个自身受体、又是突触后受体，意味着单个神经元系统能受到两个分子结

表 1 D_2 和 D_3 受体的药理学在 CHO 细胞中表达

药 物	抑制分数值(Ki 值,nm)		比率 $\frac{KiD_2}{KiD_3}$
	D_2 受体	D_3 受体	
激动剂			
溴隐亭	5.3±0.6	7.4±1.3	0.7
阿朴吗啡	24±2	20±3	1.2
多巴胺	474±33	25±3	19
TL99	18±1	0.91±0.08	20
培高利特	21±3	0.62±0.04	33
喹吡罗	576±47	5.1±0.3	113
颉颃剂			
多潘立酮	0.30±0.03	9.5±0.5	0.032
氟哌啶醇	0.45±0.03	9.8±0.3	0.046
硫丙拉嗪	21±0.01	1.7±0.1	0.12
氯氮平	56+2	180±17	0.31
舒必利	9.2±0.3	25±1	0.36
甲硫哒嗪	3.3±0.2	7.8±0.8	0.42
氨磺必利	1.7±0.1	3.8±0.3	0.45
(+)AJ76	270±14	91±5	3.0
(+)UH232	40±1	9.2±0.1	4.4

通过颉颃 CHO 细胞膜上[^{125}I]碘磺必利来测试上述药物,这些 CHO 细胞应用含 D_2 或 D_3 受体克隆的重组体质粒来转染。这里激动剂和颉颃剂是依据药物对 D_2 受体的作用。这些药物根据它们的 KiD_2/KiD_3 比值大小而排列

构和药理特性不同的自身受体调节。不过,就治疗效果而言,D_3 受体可看作是目前用来缓解重要神经和精神症状的药物的一个分子靶,以前则设想为这些药物通过与单一的 D_2 受体相互作用而发挥功效。然而,是否阻断 D_2 或 D_3 受体(或者两者都阻断)就造成抗精神性作用,目前的研究尚不能回答这个重要的问题。大多数精神抑制剂具有 D_3 受体高亲和性,在边缘系统以及控制认知功能和情感行为的与边缘系统紧密联系的区域,D_3 受体选择性地表达,这两点可与 D_3 受体的突出作用并行不悖。另一方面,氟哌啶醇相当明显选择 D_2 受体,说明为了引起抗精神性活动 D_2 受体是可被阻断的主要受体。然而,取得良好疗效的精神分裂症患者的血浆氟哌啶醇浓度并不能排除脑内的 D_2 和 D_3 受体同时被阻断这一种可能。显然,为了要评估这种可能性,临床上必须应用更具高度选择性的药物,而 D_2 和 D_3 受体的分子克隆化恰恰有助于这类药物的合理设计。

参考文献

Carlsson A (1978): Mechanism of action of neuroleptic drugs. In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, MA Lipton, A Dimascio, KF Killam, eds. New York: Raven Press

Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Riou JF, Emorine LJ, Schwartz JC (1989): Alternative splicing directs the expression of two D_2 dopamine receptor isoforms. *Nature* 342:923-926

Kebabian JW, Calne DB (1979): Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277:93-96

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D_3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347:146-151

P. Sokoloff

王 坚 译 蒋雨平 校

交叉形式脑的可塑性

正常成年哺乳动物的感觉系统中，涉及不同感觉通道的信息开始沿着相互平行、通道特异、多突触的“标记线”传递。除嗅觉以外的其他每种通道，由感觉器官的感受器细胞感受到的外部刺激的信息经眼、脑或脊髓中转站中转后传递到丘脑的神经核，然后到大脑新皮层的特殊区域。这些“初级”感觉通路的每个阶段的神经结构处理单一通道的信息。

通道特异性的通路是怎样在发育中形成的呢？根据与其相关的感觉通道，相互区别标记线成分在多大程度上有益于不同通道呢？在个体发育中，通道特异性的不同是如何产生的？实验性手术、遗传性突变或异常的环境条件导致动物感觉通路以新方式发育，对这些动物的检测可能获得这些问题的部分答案。

新的感觉环路

正常时接受一种感觉通道输入的丘脑神经核，在特殊环境下能接受另一种不同感觉通道的输入。在正常动物中，视网膜神经节细胞轴突可投射到多处大脑靶区，其中主要的有两个：一个是外侧膝状体(LGd)的背侧核即丘脑的初级视觉神经核；另一个是位于中脑的上丘(SC)。腹侧基底核(VB)和内侧膝状体(MG)的神经核分别是初级躯体感觉和丘脑听觉神经核，它们接受来自中枢、延髓和脊髓的其他中枢通道特异的冲动。切除新生仓鼠的LGd和SC，并且通过切断分别来自更低级躯体感觉或听中枢的通道特异的传入，使VB和MB部分去传入后，视网膜形成永久性新的至躯体感觉或听觉神经核的投射(图1，视网膜-MG投射在雪貂中也能产生)。当靶区的正常传入被早期损伤或先天缺陷去除后，

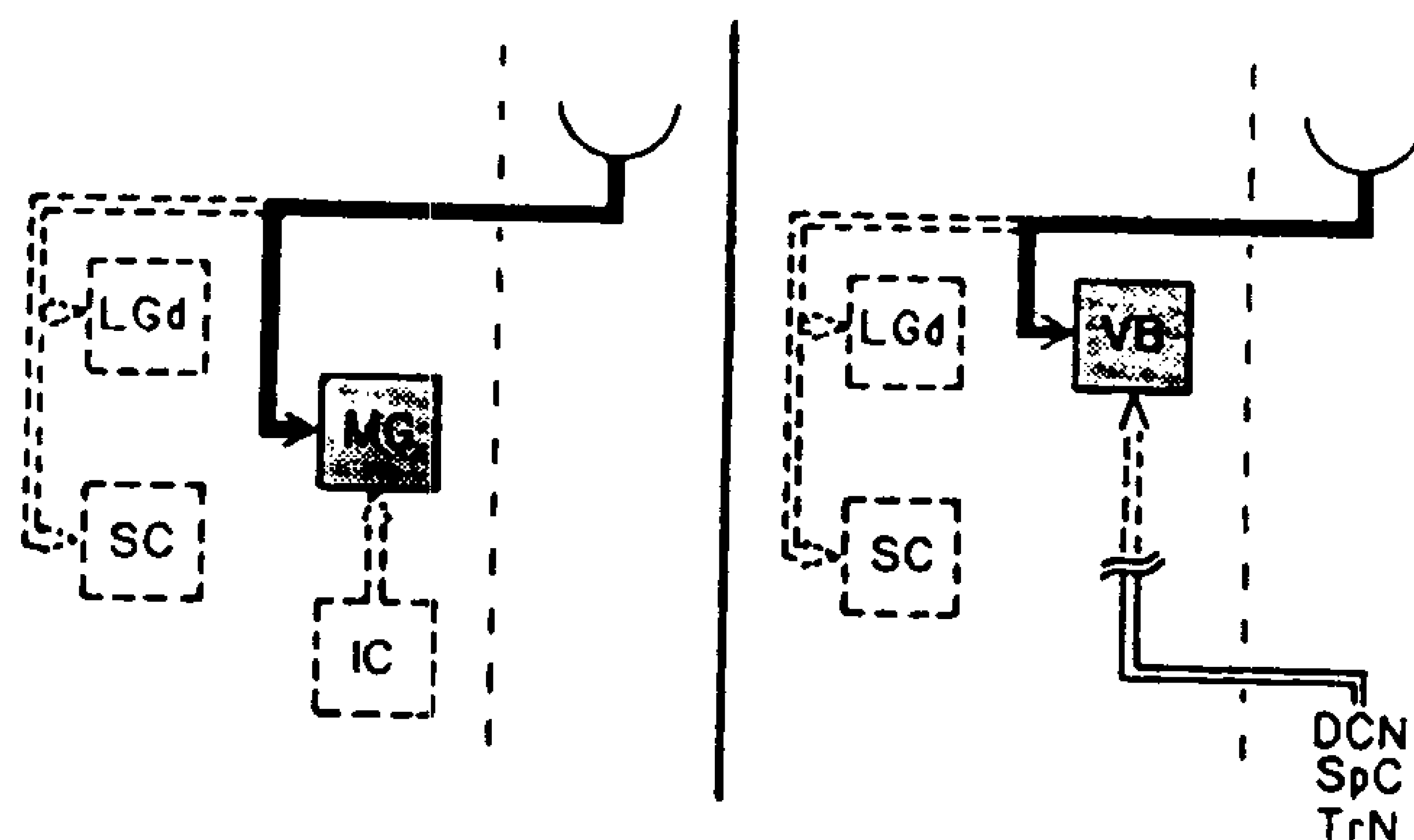


图1 试验设计。半环代表视网膜。新生时外科手术可破坏虚线表示的纤维囊和神经核。结果的异常通路(实线)形成了在VB与MG(虚点方框)中的持久联系。垂直虚线表示中线。附加的缩写表示：DCN，背侧柱核；SpC，脊髓；TrN，三叉神经核。

感觉神经轴突有时改道至一个新的丘脑靶区。先天性无眼球小鼠或新生时被摘除眼球后的小鼠中，正常时终止于VB的躯体感觉神经轴突可形成一个至LGd视神经核的异常投射。在胚胎盲鼠(*Spalax ehrenbergi*)中。听觉刺激可诱发LGd中一种异常高水平的代谢活动。这种情况很可能发生，这是因为正常时终止在MG的听觉神经轴突可以由于胎鼠严重的小眼畸形而产生至LGd的新的投射。很可能由于类似的原因，在先天性光感受器变性或新生时被摘除眼球后的小鼠中出现了遍及LGd主要靶区即初级视觉皮层的异常听觉诱发电位。

感觉域的代表区

在正常成熟仓鼠中，视网膜至大脑的投射产生了在对侧SC、LGd和腹侧外侧膝状体核(LGv)表面上的整个视网膜表面(因此也是眼的视觉域)的有序代表区。像其他种动物一样，视网膜表面的每一点均投射到所谓“投射线”的柱状组织，它们从表面延伸进入所有这些结构并在视觉域内代表某一单个点。类似的原理产生了正常动物VB中体表的有序代表区。

应用解剖学技术，我们已对新生时手术过的成熟仓鼠中视网膜至VB和MG的新投射进行图布定位。至于正常动物的视神经核，视网膜至VB和MG的投射形成有序的视网膜定位图。

正常动物中的主要视觉皮层(VI,17区)表面上,也包括有序地代表对侧视网膜和视觉的区域。在皮层表面的每一点上,只有在视觉空间(感受区域)的有限区域中的刺激才能引起神经元反应。这种代表区域的产生是因为从视网膜表面的同一点感受其传入的所有皮层投射LGd神经元,投射到了皮层表面同一点的下方。类似的原理也解释了正常动物第一和第二躯体感觉皮层(分别是SI和SII)即VB的皮层靶区中的体表有序代表区。

我们从新生时手术过的成熟仓鼠的一小簇由视网膜投射至VB的神经元的记录中可以证明在躯体感觉皮层中视觉域的有序代表区。在非常明确的感受区域内的视觉刺激确实可以引起手术过的仓鼠躯体感觉皮层的反应,但在正常仓鼠却不能。躯体感觉皮层内的视觉区域代表区包含了一个上-下区域轴的有序代表区,但尽管丘脑躯体感觉区内的视网膜轴都有有序代表区,此轴却不是鼻-颞区域轴。这种情况很可能发生,这是因为不像正常动物的LGd和VB中投射至同一皮层位点的转换神经元接受感觉感受器表面同一点的信息传入,而与之不同的是,在手术过仓鼠的VB中,投射至同一皮层位点的神经元接受多个视网膜位点信息传入。

对于新生时手术过的具有视网膜-MG投射的雪貂,在其听觉皮层中已获得不同的结果。像具有视网膜-MG投射的仓鼠一样,在这些动物中,视网膜投射和丘脑皮层投射的型式应该产生一种新的视觉的皮层代表区,这种代表区包含只有一条视觉区域轴的有序代表区,但也能观察到两条视觉区域轴的有序皮层代表区。这些资料可以尝试性地解释为发生的皮层内兴奋与抑制型式的变化,合成了一种视觉区域第二轴的代表区。目前还不知道在具有视网膜-MG投射的仓鼠中是否会发生类似的现象。

交叉形式投射的功能

在新生时手术过的仓鼠的躯体感觉皮层中,视觉诱发的多神经元反应显示,在那些动物中,其视网膜-VB投射将视觉信息先转换至丘脑,然后至皮层。在视网膜投射至听觉或躯体感觉系统时形成的这种新神经环路,是否可对它们的视觉传入进行有意义的分析?这种分析是否与正常仓鼠视觉系统所分析的相似呢?

在哺乳动物,当一定的刺激参数达到某个特别范围时,主要感觉皮层中的神经元将优先反应。这种神经元反应的选择性是中枢神经系统进行感觉信息处理加工的基础。当至丘脑躯体感觉区的视网膜投射能对视觉刺激进行有意义的分析时,为了确定此新环路是否在此时建立,我们将在正常成熟仓鼠的主要视觉皮层和新生时手术过的成熟仓鼠躯体感觉皮层中的单个神经元的反应特性与至VB的视网膜投射进行了比较。我们的记录显示,具有新视网膜-VB投射的手术过的仓鼠,其躯体感觉皮层中的神经元对明确感受区域的视觉刺激有反应,而且它们的反应特性在几个特异的特征方面,与那些在正常仓鼠主要视觉皮层中的神经元的反应相似。

当正常仓鼠的视觉皮层和手术过仓鼠的躯体感觉皮层中单个神经元感受区域给予固定、闪烁的视觉刺激,显示相同型式的空间组构,"单区"感受区具有一个开、关或开/关区域(这些区域中的神经元分别对刺激反应为开、关或开和关),"会聚"感受区具有开或关中枢及会聚、颉颃的外围,而"多区"感受区具有对开和关或开和开/关有反应的毗邻非会聚区域。

我们已区别了正常仓鼠视觉皮层的三种功能性类型神经元,在手术过仓鼠的躯体感觉皮层中,也存在三种相同类型的视觉反应性神经元,在比例上而不是在统计上,不同于那些视觉皮层神经元:(1)当受到一种固定闪烁的光栅刺激时,定向选择性神经元能优先进行刺激定向。当优先定向的光栅向一个方向(单向神经元)或两个方向(双向神经元)沿着与优先定向垂直的轴运动时,能够获得对运动光栅最好的反应。(2)非定向有方向选择性神经元对于固定的光栅或刺激没有定向优先性。然而,这些神经元沿一条特殊的轴单向或双向来选择其运动。对于前两类位于视觉和躯体感觉皮层的神经元,它们在调节运动定向或方向上的准确性方面不存在统计上明显差异。(3)当受到固定的刺激或光栅刺激时,非定向无方向选择性神经元没有选择定向性,而当其受到运动的刺激、光栅或点刺激时,也没有选择运动方向。

类似的结果已从由于外科手术而致视网膜-MG投射的成熟雪貂上获得。这些动物中,主要听觉皮层的神经元对视觉刺激有反应,然而它们对视觉刺激参数的协调性则不如在正常雪貂的视觉皮层中那样明显,这是因为由同一类神经节细胞引起的视网膜-MG投射不同于由那些正常时经LGd中转将视觉信息传送至视觉皮层细胞所引起的投射。

可以用两种假说来解释目前的资料:一种"发育的"假说认为在感觉性丘脑核和皮层区中,决定正常功能的一些生化和形态学特征在个体发育时的分化可能反映出感觉传入的通道;另一种"系统理论的"假说认为视觉和躯体感觉系统中处于相应水平的丘

脑核和皮层区,对于它们接受到的感觉信息会作出类似的转化。这两种假说并不相互排斥——一种感觉系统中一些特征的分化可能由其传入决定,而另外一些特征可能为两个系统所共有,这样它们就将共享这些功能性特征。

交叉形式投射的发育

中枢神经系统的正常发育既是一种解构也是一种建构过程:神经元及其之间的联系广泛地过度生成,随后又消除。多数情况下,短暂的神经元联系总是出现在具有部分相同功能系统的神经成分之间,但并非都是如此。

仓鼠中的眼和脑之间的联系正是在出生时开始形成(出生时 = 怀孕后 15.5d)。正常新生仓鼠,其视网膜神经节细胞轴突暂时投射至多处"非视觉性"脑神经核,其中包括 VB 和主要的中脑听觉神经核(下丘 IC)。两组暂时性的轴突在它们的靶神经元上都形成了不成熟的突触。我们还不知道这些暂时性的联系是通过它们的起始神经元的死亡还是通过消除不合适的轴突分支来消除它们的。

成熟动物中有些系统没有联系,这些系统之间的暂时性联系在正常发育过程中存在另一种情况:听觉、躯体感觉和小脑的传入神经在正常发育期间会暂时在其限定的丘脑靶区以外生长,LGd 会暂时投射至非视觉皮层,新皮层会暂时投射至小脑,视觉皮层会暂时投射至脊髓,而听觉皮层会暂时投射至视觉皮层。

暂时性投射有时被认为是形成新的永久性交叉形式投射的基础。试验性手术过的动物,其新皮层至小脑的异常永久性投射以及或许是躯体感觉至 LGd 的投射是由于正常暂时性投射的稳定而产生的。类似的是,在盲鼠和胎鼠的视觉系统中由听觉刺激引起的异常生理活动以及在先天性耳聋患者的听觉皮层中由视觉引起的异常生理活动,很可能是由于正常时 IC 至 LGd 和视网膜至 IC 的暂时性投射分别具有异常的稳定性所致。

新生的视网膜至 VB 和 MG 的投射是以一个更复杂的形式发育着。正常成熟啮齿类动物中,其视束内存在两群视网膜神经节细胞的轴突。尽管两者都投射至中脑,但其中只有一群(浅层视束,SOT)有丘脑侧突,而另一群(内部视束,IOT)则无。正常新生仓鼠中,视网膜至 VB 的暂时性投射是由暂时性的 IOT 轴突的丘脑侧突产生的。尽管新生时手术过的仓鼠中,视网膜-VB 的投射最初由 IOT 中的视网膜神经节细胞轴突的侧突形成,但 SOT 轴突的侧突随后即加入这些投射,然后,就像在正常仓鼠中一样,IOT 轴突的侧突消失了。虽然正常啮齿类动物中,视网膜从未投射至 MG,但在新生时手术过的仓鼠,IOT 轴突在 MG 内"发芽"产生新的暂时性侧突,来自 SOT 轴突的侧突加入这些侧突后,IOT 轴突的侧突消失了。这样,尽管在发育时 IOT 轴突能形成至 VB 和 MG 的暂时性投射,但只有 SOT 轴突能维持永久的丘脑侧突。

新环路对于研究发育机制也很有用。异常永久性交叉形式投射的发生表明,由视网膜神经节细胞的发育而限定的靶区选择并不能严格地预先决定。由 VB 和 MG 中视网膜轴突形成的突触复合物以及那些分别由正常躯体感觉和听觉传入神经形成的突触复合物所具有的相似性证实,突触复合物是在靶神经元或它们直接环境因素的控制下分化。此外,与新生视网膜-VB 和视网膜-MG 投射相关视网膜的组织限制了机制的类型,这些机制可用于解释感觉系统中感受器表面的有序定位是如何形成的。

结论

就大量重要的解剖学和神经生物学特征来说,当视网膜异常投射至听觉或躯体感觉系统时,其形成的视网膜-丘脑-皮层通路类似于正常视觉系统的通路,从而允许对视觉感觉传入进行有意义的处理。然而,由于一系列早期损伤或外科手术而形成的异常神经环路,其产生的功能性变化不是恒定适用的:由于一系列早期损伤而形成的异常环路很可能构成了一些疾病阶段时发生的神经功能障碍的基础,这些疾病可由基因突变、致畸剂或发育时创伤引起。

我们所研究的新环路可能证明的是成熟脑中因手术而产生的新环路。我们证明了躯体感觉系统可以以一种类似于视觉系统的方式处理视觉信息,从而提高了应用移植技术在成熟神经系统中创造新环路的可能性。也许某一天我们可以用它来减轻某些类型的出生时缺陷或创伤性损伤。

参考文献

Frost DO (1988): Mechanisms of structural and functional development in the thalamus: Retinal projections to the auditory and somatosensory systems in normal and experimentally manipulated hamsters. In: *Cellular Thalamic Mechanisms*, M. Bentivoglio, G. Macchi, R. Spreafico, eds., pp 447 – 464 Amsterdam: Elsevier

Frost DO (1989): Transitory neuronal connections in normal development and disease. In: *Brain and Reading*, C. Von Euler, ed, pp 17 – 26 London: Macmillan

Métin C, Frost DO (1989): Visual responses of neurons in somatosensory cortex of hamsters with experimentally induced retinal projections to somatosensory thalamus. *Proc Nat Acad Sci* 86:357 - 361

Sur M, Pallas SL, Roe, AW (1990): Cross-modal plasticity in cortical development: differentiation and specification of sensory neocortex. *Trends in Neurosci* 13:227 - 233

Douglas O. Frost
张 勇 译 路长林 校

"冰"(盐酸甲基苯丙胺):一种滥用的新药

对甲基苯丙胺对映体纯盐酸盐俗称为"冰"。该药的原料产于远东,主要是中国台湾和朝鲜。在日本,该药已成了主要的滥用药物。该药于本世纪80年代中期首先在夏威夷使用,80年代末期即成了主要的滥用药物。这一时期,滥用甲基苯丙胺在美国大陆也在增加,不过不是以冰的形式。在日本和夏威夷,通常采用吸入甲基苯丙胺的方法,而在美国大陆自身静脉给药更为盛行。

药理学

甲基苯丙胺属于苯基异丙基胺类,具有很强的中枢神经兴奋活性。它是苯丙胺的N-甲基衍生物,与一种合成前体——麻黄碱有关(图1)。这类化合物属于间接作用的拟交感药,通过递质释放兴奋外周、交感和中枢神经系统。作为中枢神经系统的兴奋剂,该药能促使精力旺盛,产生自信,活力增强和食欲减退。静脉用药后,能使人产生一种非常愉快感,称为欣快。强迫性应用者常追求这种感受。甲基苯丙胺是这类药物中作用较强的一种,甚至比苯丙胺本身更强。为了寻求这种快感,强迫性滥用者或"甲基苯丙胺反常者"反复自身用药(通常静脉给药),用药剂量几天内可超过1g。由于对该药产生急性耐受,所以要用如此大的剂量。反复自身用药的时期(称为毒品上瘾期)可持续12d。该期结束时,用药者会有长时间的睡眠,唤醒时情绪低落和饥饿,随后注射苯丙胺可消除这种状态。在毒品上瘾期间,用药者可发生精神病,如类偏执狂精神分裂症,也可出现狂暴行为。

苯丙胺类的作用主要与儿茶酚胺能神经元有关,5-羟色胺(5-HT)系统也可能参与其中。苯丙胺类通过增加神经递质的释放,抑制儿茶酚胺的摄取,从而增加儿茶酚胺的突触浓度。儿茶酚胺贮存于神经末梢的囊泡中,当神经受刺激而去极化时,囊泡通过胞内钙的运动过程而释放儿茶酚胺到突触间隙。间接作用的拟交感神经药,也释放儿茶酚胺,但作用机制不同。因此,苯丙胺类药物是通过不依赖于钙的过程,涉及神经元摄取系统,使突触儿茶酚胺增加。这是一个交换弥散过程,在这过程中苯丙胺类或其他间接作用药物通过与摄取载体间相互作用进入末梢。在神经元内,药物将儿茶酚胺从细胞内的结合位点交换出来,从而升高胞质内儿茶酚胺浓度。这种高浓度的儿茶酚胺和儿茶酚胺载体结合后转运到细胞外侧。一到细胞外侧,儿茶酚胺就激活突触后受体,引起兴奋效应。因为儿茶酚胺必须与苯丙胺竞争载体位点,所以不容易被摄入到细胞内。因此,在受体上儿茶酚胺保持着高浓度。这个过程通常发生在中枢神经系统的大脑皮质和纹状体中,能激活多巴胺受体系统。苯丙胺类和其他间接作用药物引起急性耐受被认为是由于神经末梢中的神经递质不足所致。苯丙胺类的释放作用可能使递质贮存池耗竭,故继续用药后,儿茶酚胺显得不足。这种急性耐受可通过补充或等待再合成儿茶酚胺而逆转。

苯丙胺和甲基苯丙胺的作用强度不同。对多巴胺系统的作用方面,甲基苯丙胺比苯丙胺强4~10倍。体外实验中,甲基苯丙胺刺激神经末梢释放多巴胺的作用比苯丙胺强10倍。这些作用具有立体结构的选择性,如苯丙胺(+)异构体较(-)异构体的作用强4倍。行为实验也显示出相似的立体结构选择性,(+)甲基苯丙胺作用更强。甲基苯丙胺和苯丙胺对5-HT系统的作用不同。甲基苯丙胺引起中枢5-HT贮存池的耗竭,但引起等效行为剂量的苯丙胺无此作用。这种耗竭的行为学意义尚不清楚,由于持续时间很长,提示可能是神经毒性的一种

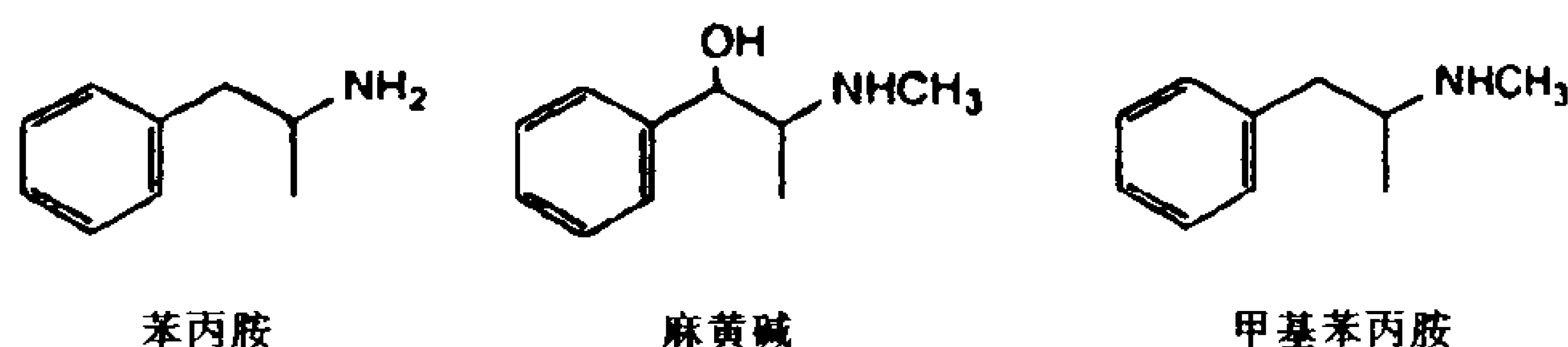


图 1

形式。

在外周,交感神经元中发生相似的作用,去甲肾上腺素释放到突触间。因此,由于苯丙胺促使去甲肾上腺素释放的结果,交感神经系统产生一种普遍的兴奋作用。这个作用产生血管收缩和支气管舒张。最初作为减充血剂(decongestant)的治疗作用与此有关。

总之,"冰"是(+)甲基苯丙胺的一种强效制剂,用的是纯盐酸盐,娱乐性应用是吸入其汽雾。这种吸入途径自身给药可使药物迅速进入大脑产生与静脉给药剂量十分相似的强烈反应。主观上,苯丙胺与可卡因显示出相同的中枢神经系统效应。在一些研究中,受试者不能区别静脉给予等效量苯丙胺和可卡因引起的感受。然而,甲基苯丙胺作用持续时间更长,反映出它们在药物动力学上的差异。

毒理学

甲基苯丙胺的中枢神经系统毒性表现包括以上描述的精神病,一种类偏执狂。药物清除后,患者也会恢复过来。此外,给猴或大鼠重复高剂量甲基苯丙胺后,大脑的尾状核区出现损伤。这种神经毒性的基础及其对人类的应用价值还不清楚。如上所述,也有证据显示甲基苯丙胺而不是苯丙胺,可影响5-HT 系统。因此,可能甲基苯丙胺对多巴胺和 5-HT 神经元的毒性强于苯丙胺。除神经毒性外,尚有吸入甲基苯丙胺后出现心脏毒性,发生心肌梗死的报道。

药物动力学

甲基苯丙胺有高度的亲脂性,任何给药途径均可迅速吸收。其盐酸盐易挥发,所以,与可卡因游离碱一样可放在玻璃管内通过加热即可吸入应用。它的排泄很慢,一部分可以原形排出,但大部分需经过代谢。甲基苯丙胺的半寿期大约 6h,远比可卡因的(80min)长。

代谢

苯丙胺的代谢是通过分子中的多个位点去引发细胞色素 P450 介导的氧化过程。环羟化作用引起对羟基苯丙胺和对羟麻黄碱这些活性代谢产物的形成。被 N 氧化产生的羟氨基,进一步氧化成亚硝基。这种基团抑制细胞色素 P450 使代谢减慢。甲基苯丙胺在人体的主要代谢形式是对羟甲基苯丙胺。这种代谢产物具有药理活性,但其半寿期较短,且消除迅速。大部分药物以原形排泄。因此,药物作用的持续时间受尿液 pH 改变的影响。

化学

"冰"的合成路线采用麻黄碱,这是因为有高度纯化的麻黄碱。麻黄碱是从麻黄科植物草麻黄(*Ephedra sinica*)中提取的一种生物碱,为一种具有较弱中枢作用的间接拟交感药。临床作为减充血剂用于感冒和过敏性疾患,是一种非处方药物。在合成甲基苯丙胺时,麻黄碱的 β-羟基被还原,但不改变其 α-碳原子的立体结构。结果是在甲基苯丙胺的还原产物中保留着原来麻黄素对映体的纯度。在美国的大多数秘密实验室,通过一系列缩合反应生产外消旋的产物。这样生产的药品纯度不高,在 20%~80%之间。在美国通过秘密实验室合成苯丙胺,而可卡因必须在别的地方从植物中提取。因此,随着对可卡因的禁止更加有效,苯丙胺的滥用问题将更为突出。

参考文献

Axelrod J (1987): Catecholamines. In *Encyclopedia of Neuroscience* (1987), G Adelman, ed. pp 192–194, Boston: Birkhaeuser.

Cho AK (1990): Ice: A new dosage form of an old drug. *Science* 249:631–634

Creese I (1983): *Stimulants: Neurochemical Behavioral and Clinical Perspectives*, New York: Raven Press

Martin WR (1977): *Amphetamine, Psychotogen and Marijuana Dependence*, Berlin: Springer-Verlag

Uretsky NJ (1987): Amphetamines. In *Encyclopedia of Neuroscience* (1987), G Adelman, ed, p39. Boston: Birkhaeuser

Arthur K. Cho
萧 东 译 顾振纶 校

兴奋性氨基酸受体:新的亚型

对作为神经递质的兴奋性氨基酸的近代研究,导致对兴奋性突触传递的机制有了更深的了解。研究结果提示,存在新的兴奋性氨基酸(EAA)受体亚型,如 *N*-甲基-*D* 天冬氨酸(NMDA)受体的亚型以及一种与磷酸肌醇(PI)代谢相偶联的 EAA 受体。通过对 EAA 受体克隆研究,提示还有新的亚型或至少在亚型间存在着分子异质性。

在许多情况下,介导 EAA 去极化反应的受体似乎与离子通道直接相连,即这种结合可控制一个离子通道。属于这类的三种受体包括 NMDA 受体、红

藻氨酸(KA)受体和使君子酸(QA)/AMPA 受体,这些受体都以能激活相应的受体离子通道复合体的特异性激动剂命名,而经通道的各种离子性质、时程和离子流幅度,在各受体间是不相同的。第四种是 2-氨基-4-磷羧基丁酸(AP4)受体,它代表抑制性自身受体。最近发现与上述受体相反的另一个 EAA 受体,它与 PI 代谢相偶联,与钙离子内流无关。由此看来,一些 EAA 受体亚型的功能是通过偶联 G-蛋白和 PI 代谢而产生的,而另一些受体功能则是通过阳离子选择性通道而产生。EAA 受体家族这一特性和其他神经递质受体相似,由配体门控性离子通道和 G-蛋白偶联两个超家族基因所编码。

反式 ACPD 受体:一个偶联 PI 代谢的 EAA 受体亚型

与 PI 相偶联的 EAA 受体曾被称为亲代谢型受体,因这种受体直接与细胞代谢相偶联。然而,改变细胞代谢并不是这种受体独特的能力。为此,我们曾建议这种受体和其他 EAA 受体一样,应根据其特异的激动剂而命名。谷氨酸类似物,反式 ACPD 是该种受体最具特异性的激动剂。因此,在本篇综述中和其他地方,我们将与 PI 相偶联的 EAA 受体称为 ACPD 受体。同样,为了避免混淆,我们将介导快速突触电流的 QA 敏感的离子载体称为 AMPA 受体,因为 AMPA 是该受体选择性更强的激动剂。

给予新生大鼠 QA 和 ACPD 后,其海马 PI 代谢较基础水平高 15 倍,但给 AMPA、NMDA 或 KA 却无显著影响。然而,ACPD 受体与亲离子型 AMPA 受体有所不同:① 给予 AMPA,即使浓度很高,对 PI 代谢的加强作用是非常小的;② 这种加强 PI 代谢的作用不能被 AMPA 受体选择性颉颃剂 CNQX 所阻断。有一种与 PI 代谢相偶联的、具有相似药理学特性的 EAA 受体存在于神经元组织,包括大脑皮层、海马、纹状体、嗅球和小脑的切片标本以及这些部位的神经元培养标本中,原代培养的星形胶质细胞也具有这种受体。这种与 PI 代谢相偶联的 EAA 受体,在新生儿神经组织中的活性几乎是成人组织的 10 倍,这与 ACPD 受体在发育过程中发挥重要作用的看法相一致。

ACPD 受体激活时的生理作用是与其调节细胞内钙的假设相符。QA 或 ACPD 在注入大鼠脑 mRNA 的蛙卵母细胞内,可引起由钙激活的氯电导介导的迟发而持久的振荡反应。细胞内注入 IP_3 可引起相似的电流,提示这些振荡反应是由 PI 系统所介导。对培养神经元应用钙显影技术证明,QA 可使细胞内钙水平产生振荡性增加,而这些增加的钙似乎是从细胞内储库中释放的。脑切片和卵母细胞实验已显示,同时激活 NMDA 受体和 ACPD 受体将导致产生低水平的 IP_3 并使钙从细胞内储库的释放明显减少。

目前,还没有阻断 ACPD 受体的特异性颉颃剂。有人报道,在成年大鼠使用谷氨酸类似物 DL-AP3 和 L-AP4 可抑制 ACPD 和 QA 所激活的 PI 代谢。但是,这两个化合物并非是合适的颉颃剂,因为 AP3 的抑制作用既不可逆又非竞争性,而且还要用高浓度才出现抑制。而 AP4 对新生动物几乎无抑制作用,提示有其他受体参与 AP4 的抑制作用。新生动物缺乏这种受体,它是在后来的发育过程中才产生的。

可能的 NMDA 受体亚型

NMDA 受体广泛分布于整个中枢神经系统,以高位皮层最多,在学习和记忆,突触可塑性和兴奋性毒性等复杂现象方面发挥重要作用。由于 NMDA 受体分布广,人们设想有受体亚型以满足专门化的需要。从药理学特性看,不同区域的 NMDA 受体的确存在着异质性。选择不同部位的脑,其激动剂和颉颃剂识别位点的比值有明显差异。同样,脊髓 NMDA 受体的激动特性和大脑皮层 NMDA 受体的激动特性明显不同,如喹啉酸能激活皮层和纹状体 NMDA 受体,但不能激活脊髓 NMDA 受体。到目前为止,NMDA 受体还没有克隆成功,但可预期,克隆实验的结果将支持 NMDA 受体存在蛋白质亚基异质性。

克隆 EAA 受体,可望展现新的受体亚型

分子遗传学技术最近的进展中提示,乙酰胆碱和 GABA 受体/离子载体大分子是由多种亚单位所组成,这些亚单位相互结合才构成功能性受体,亚单位的数目和多样性要比药理学和生理学研究所估计的惊人地多,EAA 受体的情况似乎也是如此。克隆和杂交技术已鉴定出编码 EAA 受体亚单位家族的 cDNA。从一个大鼠 cDNA 库的筛选,发现 5 个密切相关的 EAA 受体克隆,这些克隆的剪接变体以及一个显示出一种低水平的序列同源性的发育调节克隆。将编码单个亚单位的 mRNA 注入蛙卵母细胞时,能产生一个 EAA 受体门控性离子通道。据推测,该家族的氨基酸序列的亚单位大约由 900 个残基组成,相对分子质量约为 100000。迄今的克隆鉴定资料显示,其序列同源性和保守的结构特征极少与其他配体门控性离子通道一样。

有一类亚单位(Glu R1, Glu R2, Glu R3 和 Glu R4)之间有 70%序列同源性,其所产生的离子通道,

可被 KA、AMPA 或 QA 激活，而 NMDA 或 AP4 对其无激活作用，但还不可能证明 KA 受体和 AMPA 受体各自的专一性。对 Ach 和 GABA 受体亚单位的研究也有类似的结果，提示受体的专一性来自不同亚单位的联合作用。

在四种 KA/AMPA 受体中，两个不同的氨基酸序列中都有由 38 个氨基酸残基组成的小片段，该片段位于第四个跨膜区前，这两个序列是由该受体基因的相邻外显子所编码，并可产生一定的药理学特性和通道动力学。这个发现导出了一个有趣的假设，即通道性质的改变是由旁路基因拼接(alternative gene splicing)介导的。

虽然各种亚单位的解剖学分布比较复杂，但在很大程度上与先前配体受体结合放射自显影的结果是一致的。例如多数亚单位存在于大脑皮层、海马和小脑，但每个部位的相对含量，与配体结合试验结果有所不同。这表明，如果功能性 KA/AMPA 受体复合体包含了几个亚单位，那么不同脑区有不同的亚单位组成，或者存在有未知的受体亚型。脑发育过程中，高水平表达的克隆(Glu R5)与 KA/AMPA 亚单位间存在 40%～50% 序列同源性，而 Glu R1-R4 亚单位与 KA/AMPA 亚单位之间大约不到 70% 是相同的。Glu R5 受体亚单位以及有些 Glu R4 受体亚单位在脑发育过程中呈现出高水平，而在成年后则很少能检测到，除了晚发育的脑区和终身保持可塑性的脑区如嗅球、海马、小脑以外。这种发育调节型式以前未见描述，而其药理学是独特的。我们认为这是一种新型的 EAA 受体，它可能在发育脑的长时程的活动依赖性突触改变中，特别在成年脑的可塑区中发挥作用。

参考文献

Bettler B, Boulter J, Hermans-Borgmeyer I, O'Shea-Greenfield A, Deneris ES, Moll C, Borgmeyer U, Hollmann M, Heinemann S (1990): Cloning of a novel glutamate receptor subunit Glu R5: Expression in the nervous system during development. *Neuron* 5:583－595

Boulter J, Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Hartley M, Deneris E, Maron C, Heinemann S (1990): Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. *Science* 1033－1037

Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW (1989): The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharamc Tox* 29:365－402

Palmer E, Monaghan DT, Cotman CW (1989): Trans-ACPD, a selective agonist of the phosphoinositide-coupled excitatory amino acid receptor. *Eur J Pharm* 166:585－587

Schofield PR, Schvers BD, Seeburg PH (1990): The role of receptor subtype diversity in the CNS *Trends Neurosci* 13:8－11

Sommer B, Keinanen K, Verdoorn TA, Wisen W, Burnashev N, Herb A, Kohler M, Takagi T, Sakmann B, Seeburg PH (1990): Flip and flop: A cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science* 249:1580－1585.

Carl W. Cotman, Elizabeth Palmer, Edward R. Whittemore
谢梅林 译 顾振纶 校

攻击/冲动行为：神经生物学关联

简述：概念、思路和注意事项

在评述关于中枢神经系统(CNS)在攻击行为中的作用时，将强调种族发生、动机、环境方面的各神经生物学变量的相互作用。近 10 年研究结果较以前更为明确地显示，CNS 是一个阶层体系。复杂的行为不能由某个解剖结构或神经生理学过程单独司管。其次，不同学科描述攻击行为的 CNS 关联(correlate)，特别是扩展到物种间时，常有明显的矛盾。不但 CNS 各组成部分之间存在相互作用，还有 CNS 与外环境间(挑发)的相互作用。对攻击行为的调节在种系发生的不同水平上也不相同。以更好地理解人类水平的攻击行为为目的，本章将综合叙述各条思路的资料。

人类的攻击可采取多种型式，并有多种先决条件。CNS 对表记的学习和贮存采取语义和突发记忆的型式，这为预谋性攻击(操作性攻击)提供了基础。战争和武装抢劫应是预谋性攻击的实例。这类攻击的神经生物学关联乃是那些原初被包括在信息的获得和贮存中以及与社会规范相关的自觉动机过程中的关联。

与操作性攻击相反，某些类型的攻击行为的程度因涉及的自我意识和学习而不同。挫折、应激和恐惧常可引起攻击行为。这类攻击行为中，不同的

神经系统与其他生物学系统(如内分泌系统)和环境因素的相互作用则十分明显。也有一类攻击行为系自发和(或)突发的,并包括对刺激物扣扳机式的反应(挑发)。自发性攻击行为的发生不涉及自我意识。这种攻击行为一旦发生,其力度常逐渐增强,被认为是自我反馈,任何相关或不相关的刺激都可加强这种反应。

在高级物种,特别是人类中,攻击行为显然涉及两个成分:驱动或发动攻击的系统和控制系统。两个成分在程度上不同,并涉及神经系统的不同部位。虽然愤怒和敌视的基础情感常为人类攻击行为的前奏,但甚至强烈愤恨情感的行为表现可能被控制,故需要强刺激方可挑发攻击行为。相反,对一个常常"行动缺乏思考"的易冲动个体虽仅怀有低水平的愤怒和敌意,却可因一个弱刺激的挑发而给出攻击性反应。与愤怒—敌意和冲动的人格特征相关的攻击行为,显然与低级灵长类和其他物种(大鼠和鱼)的行为相类似。互相对抗的生态概念,即行为是相对力量的向量,是解释这些行为的另一种方法。

但是,也有更为复杂的情况,即几个类型攻击行为的倾向同时存在于一个体。为此,一个人可能既具有预谋性又具有突发性攻击行为的品格。对任何一组实验或环境效应进行概括化时,应注意攻击行为的复杂性。用电刺激脑和群体地隔离动物所产生的攻击行为所涉及的神经活动,可能与动物处于自然状态所产生的攻击行为将有所不同。

在上述思路范围内,本文将讨论人和较低等动物的选择性攻击性行为的神经生物学关联。"攻击驱动"和"攻击控制"的神经解剖、神经化学和神经激素的关联可简要总结于下。

神经化学的关联

攻击行为涉及许多神经递质及其代谢物。虽通常以更加经典的神经解剖通路的神经递质浓度描述这些神经递质的活动,但神经递质的通路并不与经典通路完全吻合。经典通路上也常含有多种递质的浓度。鉴于这两个观察,与攻击行为有关的神经解剖和神经递质必须分开予以讨论。

与攻击行为最肯定相关的神经递质是 CNS 5-羟色胺。在人类此研究的历史强调了较早作出的、区分攻击行为中驱动强度和控制机制的重要意义。过去几十年的观察表明,抑郁症患者的 CNS 5-羟色胺低。抑郁症患者中有自杀倾向者较无自杀倾向者,其 CNS 5-羟色胺水平显著降低。在有些研究中,抑郁症患者中 5-羟色胺水平实质上为双模式分布。在降低了 5-羟色胺水平的病人中发生实际自杀,但并不发生在那些 5-羟色胺接近正常的病人中。因自杀是针对自身的一种攻击行为,故设想 CNS 5-羟色胺水平可能与攻击行为有关。这种设想业已得到证实。还有,观察到有冲动性(自发或突发性)攻击行为者的 5-羟色胺水平较预谋性攻击者降低。最新发现提示,低 CNS 5-羟色胺水平与冲动本身有关。同时又有报告,部分 5-羟色胺激动物(如卡马西平、氟西汀和苯妥英钠)可减轻攻击行为。

资料的集中使得 CNS 5-羟色胺-冲动-攻击行为的关系更为可信。遗传学研究明确显示,冲动由部分遗传决定。这项调查涉及孪生研究,某些对象的年龄已达 50 岁或更老些。如果遗传倾向确实存在,则在这些老年对象中这些倾向对人格特征的影响应予忽略不计。应用血小板分析技术也证实 5-羟色胺水平由部分遗传决定。使用这种技术测得的 5-羟色胺水平亦与人类的冲动行为明显相关。

一般说来,低等物种的研究也和人类 5-羟色胺控制攻击行为的关系相符合。这个领域内某些很有兴趣的研究涉及褪黑激素。隔离隆头鱼的研究显示,5-羟色胺和褪黑激素能减弱攻击反应。5-羟色胺是褪黑激素的前体。褪黑激素水平与亮-暗周期相关。小鼠中亮-暗周期则与攻击行为相关。人类中感情心境(包括抑郁状态)及相关行为的变化均与亮-暗周期的季节变化相关。这是一个重要的研究领域,对于控制人类的攻击行为具有广泛的指导意义。

就与冲动和攻击行为的关系而言,对 5-羟色胺较对其他神经递质有更为清楚的了解。为 γ-氨基丁酸激动物的药物能减低攻击行为。为去甲基肾上腺素(NE)激动物的药物能增强攻击行为。降低多巴胺的药物也被证实能减弱攻击行为。然而,正如前已提及的那样,这些递质没有如同 5-羟色胺这样与攻击行为密切相关。例如某些研究显示,多种 β 肾上腺素能受体阻断剂(与 NE 水平相关)不能逆转小鼠中的攻击行为。

关于涉及 5-羟色胺、冲动和攻击行为关系的一个突出的研究问题是,5-羟色胺是否在普遍意义上与冲动的控制相关。低 5-羟色胺水平已被显示与一些冲动控制疾患(如物质滥用和进食病变)相关。5-羟色胺可能与冲动性的一般控制相关,但在个体水平上,缺乏冲动性可能由特殊的社会经验所决定。这应是有生命力的假说,它提出生物学的和社会变数的相互作用。

神经解剖的关联

在那些奠定 Klüver-Bucy 综合征的经典性研究

后,现已明确脑的一些神经解剖区域与攻击行为相关。这些实验结果程度不等地显示,CNS 中存在阶层水平的控制。人的脑干和下丘脑调节驱动那些一般较少地受学习影响的功能。这些驱动在种系发生上对于生存是必需的(如进食和性行为)。这些驱动的行为表达受边缘系统和更高层大脑皮层的调节。复杂动作例如攻击行为所涉及的 CNS 反馈通路因此也非常复杂。任何水平上的相关神经通路的功能异常均可引起攻击行为。例如,下丘脑侧部与攻击行为的准备相关,而下丘脑腹中部则能控制或遏制攻击行为。下丘脑腹中部损伤所涉及的攻击行为在低等动物和人类均有报告。在较高的 CNS 水平也有同样的情况发生。例如刺激边缘系统杏仁核背侧部可见攻击行为增加,刺激杏仁核基底外侧部攻击行为则减少。边缘结构如杏仁核与下丘脑神经核群相互作用,可监测来自皮层的信息输入并在相关时(如威胁和性目标)激活下丘脑神经核群。人类只有在这个水平,人格特征如焦虑和恐惧方与攻击行为相关。如 CNS 内存在一个高水平觉醒或对输入讯号呈高度敏感的状态,该个体便有可能对威胁采取攻击方式的反应。这是攻击行为相关的 CNS-环境相互作用的又一例证。如前文所述,对某个威胁的认知即学习,涉及信息获得和贮存的生物学基础。

用于研究攻击行为的技术,特别是实验室技术在解释资料时负有重要作用。多数神经解剖的经典性研究所涉及的多为那些当被推广至自然状态时便会产生疑问的行为。这种情况虽不降低其重要性,但值得警惕。尽管还不多见,已有某些研究在叙述神经解剖结构时不涉及 CNS 的"在自然条件下的功能活动"。这些研究包括正离子发射断层扫描(PET)的应用。使用 PET 扫描提示,狂暴个体中左半球(特别是左颞叶和左额叶皮层)功能失常较右半球功能失常更为常见。由于病例数少,解释这些研究时必须十分谨慎,然而这类技术是很有希望的。

神经激素的关联

多年来激素被认为与攻击行为相关。例如,人类男性血浆中的睾酮水平与多种类型的攻击行为相关。对其他攻击行为有关的激素状态(如低血糖症)则了解甚少。此处叙述攻击行为的激素关联是根据如下几个理由。首先,过去 10 年间的研究曾显示脑内下丘脑-垂体轴在综合与情绪(包括攻击行为相关的情感)、应激和多种行为相关的内分泌活动上起重要作用。其次,正如本章所强调的相互作用那样,神经递质、环境和激素在控制攻击行为时相互依存。神经内分泌相互作用的一个例子是作为神经和内分泌活动联络环节的松果体的作用。褪黑激素可影响性腺的活动,睾酮和攻击行为的关系也得到证实。应激时皮质醇与下丘脑以及应激和攻击行为的关系是攻击行为神经生物学关联中相互作用的又一例证。

结语

本章对攻击/冲动行为神经生物学关联的相关研究提供一个视窗,有助于理解攻击行为,特别是人类攻击行为各变数之间相互作用是本章叙述的重点。复杂问题需要复杂的研究技术,应该强调,攻击行为研究所采用的技术必须符合多变量分析和系统概念的要求。

参考文献

Moyer K (1987): *Violence and Aggression : A Physiological Perspective*. New York; Paragon House

Plutchik R, Van Praag HM, Conte HR (1989): Correlates of suicide and violent risk: Ⅲ. A two stage model of countervailing forces. *Psychiatry Res* 28: 215 - 225

Siegel A, Pott CB (1988): Neutral substrates of aggression and flight in the cat. *Prog Neurobiol* 31: 261 - 283

Weiger WA, Bear DM (1988): An approach to the neurology of aggression. *J Psychiat Res* 22: 85 - 98

Ernest S. Barratt
吴润秾 译 徐 科 校

免疫系统,中枢神经系统的调制

双向调制环路把免疫系统和中枢神经系统(CNS),包括神经内分泌通路和自主神经系统,连接在一起。下丘脑-垂体-肾上腺轴就是一个已充分证明了的免疫调制性神经内分泌环路。糖皮质激素在高浓度时,能抑制包括 T 细胞产生淋巴因子的胸腺依赖的免疫反应以及 B 细胞产生抗体。而在低浓度时,糖皮质激素则有刺激免疫反应的作用。性激素也能影响免疫反应过程,如雌激素对包括巨噬细胞的吞噬细胞有强的刺激作用。应激引起的免疫抑制和免疫反应的性别差异的部分物质基础分别为肾上腺和性腺激素。生长激素、催乳素、促甲状腺激素和 β-内啡肽也有报道能改变许多免疫反应过程。

自主神经系统为信息从脑到免疫系统的流通提

供了另一条通路。已经发现,起源于脑的神经元投射可支配包括骨髓及胸腺在内的许多免疫组织。在有些情况下,其支配神经的确切起源仍不清楚。但有些研究结果提到了脑干和脊髓的核团。此外,在产生胸腺素的胸腺上皮细胞上存在着胆碱受体,而淋巴细胞上也被证实存在有β-肾上腺素受体。采用药理学和外科学方法对交感和副交感神经通路的处理与免疫状态的改变有关。大多数研究结果都支持这种假说,即β-肾上腺素能刺激可产生抑制免疫反应的作用,而胆碱能刺激则增强免疫反应。

然而,脑与免疫系统之间信息的交流不是单向的。胸腺素和淋巴因子作为免疫调制肽的首要特征,是基于它们直接影响淋巴细胞的能力。现在已知,除了这些直接作用外,某些组成肽也能通过CNS发挥间接作用。一组从胸腺分离出来的激素样肽,胸腺素片段-5(TF5),静脉注射后能刺激猴促肾上腺皮质激素(ACTH)、β-内啡肽和皮质醇的释放。TF5的生皮质素作用也见于啮齿类动物及兔。同样,在人类,也发现某些淋巴因子具有生皮质素作用以及引起发热和慢波睡眠。现有的证据有力地提示,胸腺素和淋巴因子的生皮质素作用是由CNS和垂体中介而产生的。在体内能促进皮质素生成的胸腺素和淋巴因子,不能刺激体外培养的肾上腺束状带细胞产生cAMP或皮质醇。与全身给药的有效剂量相比,相当低浓度的胸腺素直接注入脑内,就能激活垂体-肾上腺轴。而且在下丘脑和垂体中也发现有相当高浓度的免疫反应性胸腺素α-TF5的一种纯化肽类组分。

在给予相应的淋巴因子处理后,总有下丘脑去甲肾上腺素含量的变化。由此推测,胸腺素的生皮质素作用可能部分是由中枢儿茶酚胺中介的。因为去甲肾上腺素被发现可调节促皮质素释放因子(CRF)的释放,因而免疫肽产生的生皮质素作用也可由此引起。另外,胸腺素肽类也能直接刺激培养的垂体细胞释放β-内啡肽和ACTH。

5-羟色胺也涉及调节免疫反应过程。有报道给予5-羟色胺的前体5-羟色氨酸,可引起免疫功能的抑制状态。相反,给予色氨酸羟化酶抑制剂对氯苯丙氨酸,可促进T细胞依赖的免疫反应,如迟发性过敏反应。应用这种免疫系统模型,损毁中脑中缝背核也伴有免疫反应的净增加。综合这些资料,有力地支持这样的假设,即5-羟色胺能抑制免疫反应,而且这种影响很可能部分由皮质类固醇中介,因为5-羟色胺能维持CRF的释放。多巴胺是另一个可能有调节免疫过程作用的中枢神经递质。但是改变这一系统的活动,只是与免疫的间接指标有关。累积的资料提示这一神经递质有免疫增强作用。

已经有人提出假设,胸腺素和淋巴因子可通过胸腺-垂体-肾上腺轴构成信号,这些信号能限制某种免疫反应的时程,并防止通过免疫系统的非特异性激活而引起的类固醇敏感淋巴细胞的不必要刺激(图1)。这可能是一个过于简单化的过程,因为激活的淋巴细胞也可产生ACTH和β-内啡肽。而且,现在已经明确,TF5也可刺激生长激素和催乳素的释放。

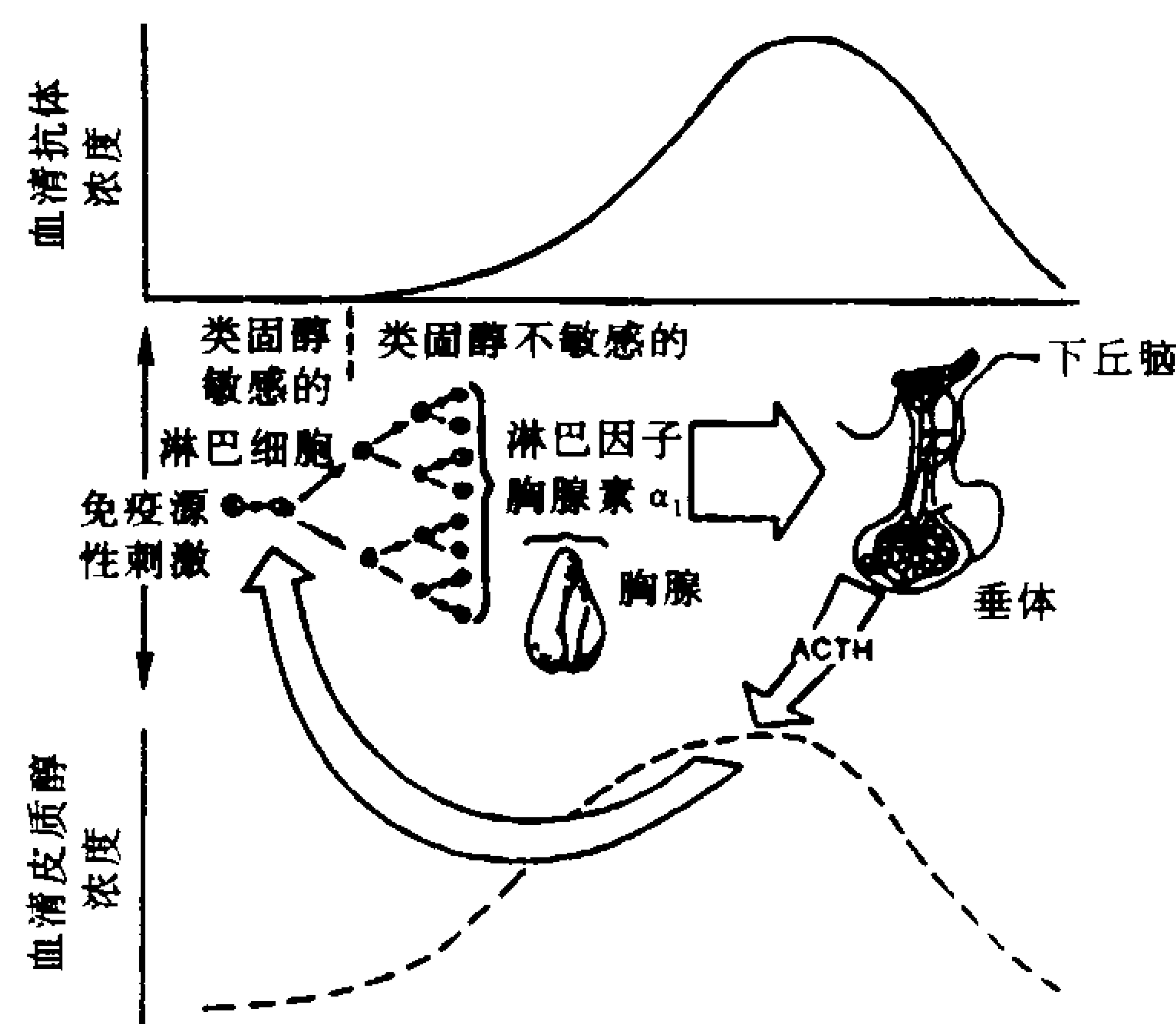


图1 拟议的胸腺-下丘脑-垂体-肾上腺轴。
(解释见正文)

大多数想了解免疫系统肽类物质的CNS作用特点的研究,都选用成年动物模型。现在有几方面的研究证据表明,在许多神经内分泌通路正在建立的围产期,同样是这些免疫递质也可以产生很明显的影响。通过暴露于实验性应激源或给予外源性激素破坏这些神经内分泌通路,对于下丘脑-垂体-性腺轴以及下丘脑-垂体-肾上腺轴都可产生影响。这些影响即使不是永久性的,也是长时间的。早期暴露于乙底酚(DES),其相应的作用取决于DES用于什么时期。用于子宫发育期有增强免疫系统功能的作用,而用于新生发育期则有抑制作用。5岁内孩子对感染的易感性增加,与围产期给予糖皮质激素有关。研究者证实,在生命的早期就暴露于糖皮质激素的实验动物模型中,机体产生抗体的能力减弱。但是,这种明显有害的作用一部分可随着年龄增加而转为正常。其他的证据表明,小剂量糖皮质激素对免疫系统的正常发育是必要的,因为已发现这些激素在胚胎期小鼠中有促进胸腺淋巴细胞生成的作用。

反过来的作用也是存在的。改变免疫系统和

(或)细胞因子产生的措施,可以改变神经内分泌系统的个体发育。通过胸腺切除引起T淋巴细胞功能损害,与2~4d龄小鼠出现卵巢发育不全有关。卵巢和肾上腺重量的下降与围产期暴露于TF5有关。对此的解释是,在发育的关键时期糖皮质激素的刺激作用,可能还有性激素释放。此外,早期免疫系统激活后,也观察到有行为学方面的变化。成年小鼠的高活动性与早期接触病毒有关。这一发现与在成年动物中某些细胞因子能增加脑内儿茶酚胺代谢的证据相一致。另一些行为变化与免疫系统相关的研究也曾在成年人被试者中进行。研究发现,接触病毒后在发病前期和恢复期期间都有认知和运动操作方面的变化。

脑与免疫系统之间存在双向通路及其在免疫形成期间的重要作用的其他证据可归纳如下:(1) 对CNS通路进行药理学的、手术的或电学的处理可影响免疫过程;(2) 免疫反应期间,脑及脾脏的某些神经递质的浓度可发生变化;(3) 免疫反应期间,下丘脑神经元的放电频率增加,同时也有形态学方面的变化。

显然,在实验动物模型和人类被试者中,神经内分泌环路以及在某些情况下神经递质的变化,是与免疫系统的激活和(或)暴露于免疫系统的肽类物质有关,其中有些神经递质与学习和记忆以及许多情感障碍有关,而且,在发育的关键时期破坏某些神经内分泌通路,对成年机体这些神经内分泌通路的生物学活性可产生深远的影响,虽然这种影响可以不是永久性的。重要的是我们不仅要重视脑对免疫系统的作用,也要重视免疫系统对CNS的调制作用。可以明确的是,某些内分泌性及精神病性异常的病因,可能是在免疫系统,而不是CNS。

参考文献

Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T, eds. (1985): *Neural Modulation of Immunity*. New York: Raven Press

Hall NR, O'Grady MP, Farah JM Jr (1991): Thymic hormones and immune function: Mediation via neuroendocrine circuits. In: *Psychoneuroimmunology II*, Ader R, Cohen N, Felten D, eds. New York: Academic Press, pp 515 - 528

Locke S, Ader R, Besedovsky H, Hall N, Solomon S, Strom T, eds. (1985): *Foundations of Psychoneuroimmunology*. Boston: Aldine Press

O'Grady MP, Hall NR (1991): Interactions between the developing immune and neuroendocrine systems. In: *Methods and Concepts in Developmental Psychobiology: Current Methodological and Conceptual Issues*, Hofer M, Shair HN, eds. New York: Oxford University Press, pp 223 - 238

Nicholas R. Hall, Allan L. Goldstein
矫勇益 译 徐斌 校

免疫系统,神经控制

脑和免疫系统之间信息交流的概念虽然起初曾受到怀疑,但现在已得到确认,并且发展成为一个涉及多种学科,有诸如神经免疫学、心理神经免疫学或神经内分泌免疫学等不同名称的研究领域。在阐明控制这种相互交流的精确的机制方面取得了显著的进展,这些机制有神经内分泌的,有与神经系统相连接的,也有免疫的。假设的"精神免疫内分泌网络"有一些令人感兴趣的功能意义。神经内分泌和免疫系统之间许多平行的和相互关联的关系,可能在维持脊椎动物健康和疾病的稳态中发挥重要的作用。虽然许多研究领域对促进我们对脑和免疫系统是如何相互作用的认识有很大贡献,但阿片类、阿片受体及它们对免疫系统的调节和控制的地位尤为突出。

历史

阿片样生物碱(如吗啡)是从罂粟(*Papaver somniferum*)种子壳的空气干燥液阿片中衍生而来。阿片类被广泛用于医学上,虽然它们作用于机体的许多部位,产生许多药理作用,但主要用于治疗疼痛和多种疾病。阿片类在医药上应用的文献记载始于青铜器时代。阿片类通过与有高亲和力、饱和性、立体选择性的一个或几个阿片受体结合而发挥作用。这些阿片受体有高度相关的结构-活性关系,但在药理学、生理学和结构上却有明显差异,可分为μ、δ和κ受体。脑匀浆中阿片受体的发现很快导致了脑提取物中内源性物质的发现,它们具有类似阿片生物碱的活性。在免疫系统中也存在着阿片受体和内源性阿片肽,对免疫功能发挥内部的调节作用。此外,与脑也有双向联系。

对免疫功能的影响

离体作用 通过与免疫系统中的许多成分的直接和间接的相互作用,阿片已显示出对免疫功能有着重要的影响。离体研究表明,阿片激动剂改变抗体的产生,使白细胞对丝裂原刺激的反应能力发生

变化，增加 T 细胞和自然杀伤细胞（NK）的细胞毒活性，改变单核细胞的趋化性，刺激白细胞介素-2的产生。白细胞上的阿片受体是阿片类对离体免疫功能发挥作用的结构基础。离体研究提示，阿片类和阿片受体在免疫系统内部的调控中起刺激作用。开发新的强效阿片免疫增强剂在治疗感染性疾病、癌症和艾滋病中有直接的临床意义。

在体作用 毫不奇怪，阿片激动剂也能改变在体的免疫功能。对海洛因成瘾者的临床观察首先提示，长期使用阿片类可影响免疫系统功能，成瘾者外周血淋巴细胞对植物血凝素、美洲商陆丝裂原以及刀豆球蛋白 A 刺激的增殖反应降低，而免疫球蛋白 M 的水平升高。反复注射吗啡的小鼠脾淋巴细胞对刀豆球蛋白 A 刺激的增殖反应降低，这种抑制作用可部分地被阿片颉颃剂纳洛酮所阻断。有些阿片激动剂可抑制抗体产生，改变白细胞对丝裂原的反应，降低 NK 细胞的活性。阿片的其他作用还包括抑制移植物-宿主病、迟发型过敏反应性，以及增加对细菌和真菌感染的易感性。此外还可降低荷瘤动物的生存，增加对小鼠逆病毒感染（小鼠艾滋病）的易感性。这些作用被认为与阿片类的免疫抑制能力有关。最近的研究表明，采用阿片类控制顽固性疼痛的癌症病人，NK 细胞活性也同样降低。

中枢神经系统的控制 阿片的免疫药理学在体研究，除了使我们了解到阿片的免疫功能调制能力外，也提供了线索让人们去探索脑是如何控制和调节免疫系统功能的。虽然阿片对在体免疫系统的许多作用是通过对白细胞的周边作用而产生，但阿片显然也可通过作用于中枢神经系统而对免疫功能产生重要的影响。例如，向大鼠侧脑室注入吗啡后，发现其 NK 细胞活性受到抑制；相反，外周给予透过血脑屏障能力低的 *N*-甲基吗啡（四价盐），则对 NK 细胞活性无影响。最近，一个确切的介导阿片这些作用的神经结构已经确认。通过脑内导管，可将吗啡注入大鼠参与免疫调制并含有大量阿片受体的许多脑区。将吗啡注入双侧下丘脑前部、弓状核、内侧杏仁核、内侧丘脑和背侧海马，与非注射对照组大鼠比较，NK 细胞活性不受影响。而将吗啡注入中脑导水管周围灰质（PAG）后，与对照组比较，NK 细胞活性有非常显著的抑制。吗啡的这种免疫抑制作用有药理学的特异性，并且是通过吗啡与 PAG 中阿片受体的相互作用而产生的。因为特异性的阿片颉颃剂纳屈酮能阻断这种对 NK 细胞活性的抑制（图 1），所以，中枢性阿片的作用能引起 NK 细胞活性的变化，这些作用部分是通过 PAG 中阿片受体的中介而产生。最近的研究结果提示，阿片的免疫抑制作用是通过中枢 μ 阿片受体，而不是 δ 或 κ 受体中介的。这一信息肯定有助于预测并控制给予阿片后对免疫功能作用的结果。这方面的研究最终将导致合理设计并开发出能避免免疫抑制性质的强效阿片镇痛剂。在治疗烧伤和癌症病人的疼痛，以及大多数不希望免疫功能受到抑制的临床病例中，这种制剂有其特殊的用途。

对外源性阿片类调节免疫功能的作用，PAG 显然是一个重要的神经焦点部位。但内源性阿片在这一脑区的作用可能有助于了解某种形式的应激通过阿片依赖机制而影响免疫功能的能力（图 2）。应激期间 PAG 释放内源性阿片类，并与 PAG 中的阿片受体结合。实际上，某种形式的足底电刺激应激，对大鼠能产生阿片依赖的镇痛，也产生抑制脾 NK 细胞活性的作用，而且这种作用能被纳屈酮阻断。可以相信，由足底电刺激应激所伴随的刺激冲动，经脊髓网状疼痛通路到达 PAG，并使这一结构中含阿片的神经元活动增加，进而产生镇痛效应，同时也抑制 NK 细胞的活性。这一证据中所提到的 PAG 并不

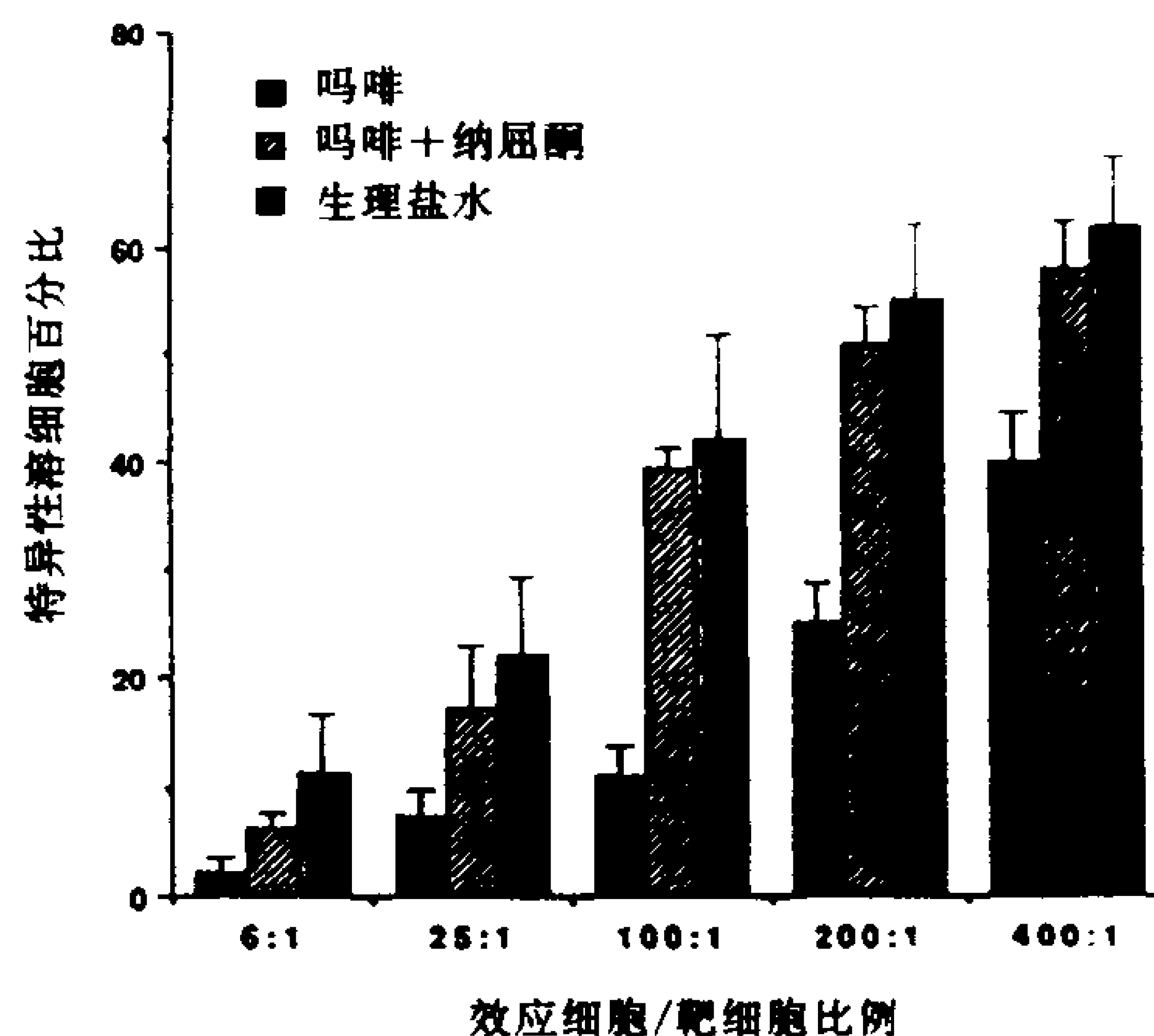


图 1 纳屈酮取消吗啡引起的 NK 细胞活性的抑制。测定脾 NK 细胞活性的大鼠接受以下处理：PAG 内注射吗啡（1μl，6.6nmol）＋生理盐水 i.p.；PAG 内注射吗啡＋纳屈酮 10mg/kg i.p.；PAG 内注射生理盐水（1μl）＋生理盐水 i.p.。腹腔注射后 5min 给予 PAG 内微量注射，注射后 3h，手术取脾，机械粉碎成单个细胞悬液，并分离，采用标准的 4h 铬释放分析法测定 NK 细胞活性，以 YAC-1（一种小鼠淋巴瘤细胞株）为靶细胞。接受 PAG 内注射吗啡＋生理盐水 i.p. 组的 NK 细胞活性明显不同于 PAG 内注射吗啡＋纳屈酮 i.p. 组及 PAG 内注射生理盐水＋生理盐水 i.p. 组（Newmamm-Keuls 多因素比较，$P<0.01$）。

令人惊讶,因为过去的研究已表明,电刺激 PAG 产生镇痛效应,同时也促进转移性肿瘤的生长,并推测

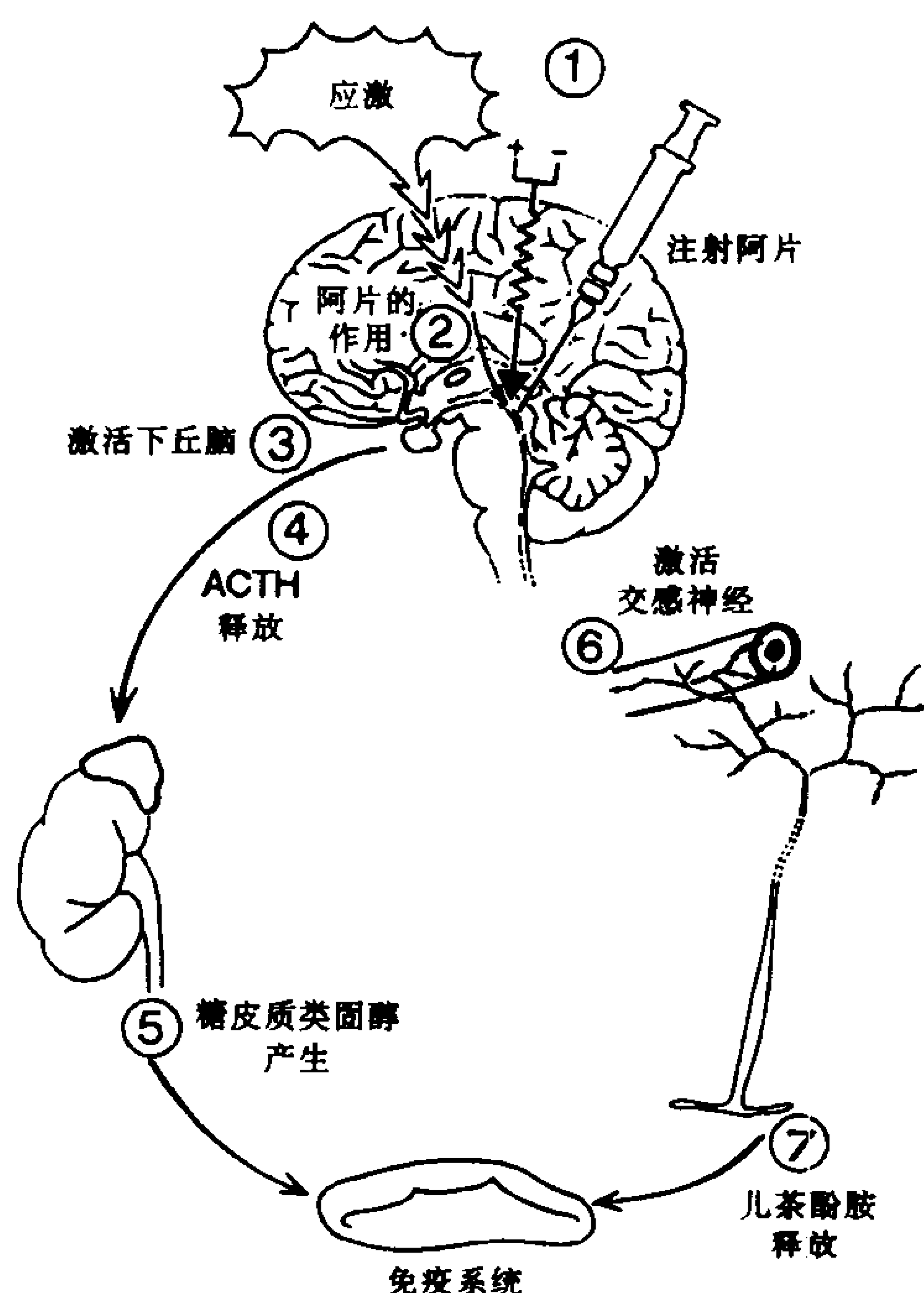


图 2 应激引起免疫抑制和中枢阿片作用的概念模式。① 某种形式的应激通过刺激 PAG 中内源性阿片的释放而产生对免疫功能的抑制。电刺激 PAG 或 PAG 及脑室内注射外源性阿片也产生免疫抑制。应激引起中枢内源性阿片释放、电刺激 PAG 或脑内注射外源性阿片可引起②,阿片作用于特异性脑阿片受体,并激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,出现③,促皮质素释放激素分泌,随后出现④,促肾上腺皮质激素释放和⑤,生成糖皮质类固醇,导致免疫功能抑制。另外,在①和②的情况下,也可出现⑥,激活交感神经系统,并刺激淋巴组织中的神经末梢,导致⑦,儿茶酚胺或其他免疫活性神经递质/神经肽释放,引起免疫抑制。这些通路的生理功能有助于免疫系统激活后恢复到一个正常的静息状态。

可能通过影响免疫功能而引起。有趣的是电刺激 PAG 在包括人类在内的多种动物中,都出现阿片介导的镇痛效应。最后,电刺激腹尾侧 PAG,也就是中缝背核的外侧区,也出现抑制 NK 细胞活性的作用。这可能有助于解释前面所提到的促进肿瘤生长。这些部位同样也被发现有阿片产生的镇痛效应,同时这种刺激引起的镇痛也能被纳洛酮翻转。综合这些结果,加上发现吗啡作用于 PAG 去抑制 NK 细胞活性,可以认为,PAG 可能是一个中枢配电盘,对于能引起免疫功能抑制的、由躯体和心理应激所产生的感觉传入起整合作用。

前景 作为阿片作用于 PAG 从而改变免疫功能能力基础的确切神经和外周机制仍不完全清楚。对存在这样的通路的生理学动机更为捉摸不定。脑和免疫系统之间联系的一种可能的作用是使各种由 PAG 整合的感觉性和自主性传入信息进入到免疫系统中,以维持机体在健康和疾病中的稳态机制。研究资料提示,CNS 的信号主要通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),或支配初级淋巴器官的交感神经中转而到达免疫系统。阿片在 PAG 中的作用能被转换成 HPA 轴的激活或使 PAG 中阿片活性增强而刺激交感神经的输出。这两种情况都能对免疫功能产生影响。这种 PAG/免疫系统之间的联系,可以被认为是一个更大的反馈环路中的一部分,它使脑和免疫系统之间有一个复杂的双向交流和调控。这种联系的生理作用是作为免疫系统的监管者,抑制慢性炎症过程和自身免疫疾病。过分刺激这些通路的病理学结果是导致免疫抑制,并增加对感染性疾病、癌症和艾滋病的易感性。对正常和病理状态下脑和免疫系统中阿片受体的分布、亚型和功能的更全面的了解,最终能使我们找出免疫系统疾病与心理健康疾病的免疫学相关变化的神经结构。

参考文献

Bryant HU, Bernton EW, Holaday JW (1990): Immunomodulatory effects of chronic morphine treatment: Pharmacologic and mechanistic studies. *Natl. Inst Drug Abuse Res. Monogr Ser* 96:131 – 149

Shavit Y, Depaulis A, Martin FC *et al*. (1986): Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 83:7114 – 7117

Sibinga NE, Goldstein A (1988): Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Ann Rev Immunol*. 6:219 – 249

Weber RJ, Pert A (1989): The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression. *Science*, 245:188 – 190

Weber RJ, Pert CB (1984): Opiatergic modulation of the immune system. In: *Central and Peripheral Endorphins: Basic and Clinical Aspects*, edited by EE Muller, AR Genazzani, pp 35 – 42, New York:

Raven Press

Richard J. Weber, Agu Pert
娇勇益 译 徐 斌 校

识别障碍及其诊断

评价已确诊或怀疑有脑疾患者是否存在识别障碍,其常用实验方法起源于19世纪后期,当时的目的在于判断失语症患者的智能和脑外伤患者的主诉是否真实可靠。临床医生和研究人员对灶性脑病引起行为改变这一现象的兴趣不断增加,进一步促进了该实验方法的发展,使其对识别功能的评价比常规医学检查更深入可靠。临床神经学观察范围扩大到对各种识别障碍的描述,如左右定向力障碍、空间思维障碍、单纯记忆紊乱、侧视、忽视、构建性失用和视觉识别缺陷等。人们设计实验来检验这些缺陷并阐明它们潜在的神经机制。

识别能力(和失能)是一个人的功能特征,虽不能被直接观测到,但可从他或她的行为中推断。有关这些能力的详细描述和相互关系的本质仍是留待解决的问题。总之,所有的行为(包括神经心理学测试的)都是经多种手段确定的。病人在抽象推理试验中的失败,可能不是由于概念思维的特异性损伤,而是注意力混乱、口头表达无能或对试验刺激不能判别所致。因此,在试验过程中必须排除可能伴随的各种影响因素,才能作出有神经学意义的特异性识别障碍诊断。

识别试验

用特异性试验手段评价识别能力主要有定向和远期记忆、注意力和警惕性、反应时间、学习和记忆、视觉、听觉、躯体感觉、推理和解决问题能力、组合操作和语言功能。

定向和远期记忆 时间定向的定量评价(相对于临床检查的大致评价而言)有助于脑病(特别是早期痴呆)的确诊和脑损伤或脑中风病人恢复率的监测。对远期记忆的判断是通过识别新闻事件、过去电视节目的标题、过去10年著名人物的照片等试验来评价。与长期存在的观点相反,这些试验表明,科尔萨科夫(Korsakoff)病或其他遗忘综合征病人的远期记忆是很不健全的。

注意力和警惕性 几乎所有工作的失误都与注意力受损有关,因此,在作出关于学习、记忆和推理能力有显著缺陷的推论之前,首先需要评价注意力和警惕性。很多试验用于评价注意力的不同方面(如选择性注意力、长时间注意力集中、转移注意力的能力)。在闭合性头部损伤、中毒和癫痫病,注意力损伤特别常见。不同的感觉神经传入右脑顶区,这一区域是整合持久注意力的重要脑区。

反应时间 简单和复杂反应的完成速度是大脑完整性的敏感指征。简单反应时间反映了中枢神经系统的唤醒程度,而且是测量警惕性的很好指标。复杂反应的时间(如对不同刺激的适宜反应、条件性反应)是通过测定作出决定以及选择应答的速度来确定。在双侧大脑疾患病人中,反应时间迟缓是非常显著的缺陷。对正常老年人而言,复杂反应的迟缓可能是目前最敏感有效的行为指标。

学习和记忆 即刻记忆(或短时记忆)与长期记忆有区别,短时记忆持续时间大约为30s,而长期记忆包括贮存信息的巩固及随后的重现。这两种类型的记忆都不同于远期记忆。人们可利用大量的语言和非语言试验来评价记忆的各个方面(如用数字重复来评估即刻记忆,用单词表学习来评估长期记忆)。常见的分离操作试验表明,不同的神经机制参与了不同类型记忆的调节(如遗忘症病人有正常的数字域,却学不会此数字域外连续的一串数字;又如注意力缺陷病人的数字域明显缩短,但能学会一连串较长的数字或单词)。已设计出许多具有独创性的试验来确定记忆缺陷发生的阶段,如记录,巩固或长期贮存信息再现等。

视觉 视觉辨别、面部识别、方向和距离的判断、有色物体匹配、个别物品或人(熟悉的脸)的辨别等试验常用于评估处理和整合视觉信息的能力。对执行这些操作任务的假定解释是:感觉输入是充分的,即病人接受到足够的信息以达到整合和识别的目的。然而,最近的研究表明,这种假设并不总是正确的,操作试验一个又一个的失败与局部损伤的部位有关,如非失语症病人,复合体形态辨别及面部辨别缺陷与右大脑半球后侧病变有关,有色物体匹配的错误与左大脑半球病变及失语性紊乱相关。

听觉 评估较高水平的听觉试验有:节奏、强度和音色的辨别、音调的记忆、周围声音的辨别(如狗叫、电话铃声)及音素的辨别。如果对单纯音调敏感性正常,那么,音调记忆及音色辨别缺陷与右侧颞叶病变有关。在左半球损伤病人中,声音和音素辨别的缺陷几乎总伴有失语症。

躯体感觉和躯体投影 我们早已知道顶叶病变会引起物体触觉、形态识别和触觉定位等障碍,为评

估投影水平，已设计了多种试验，这些投影的一部分(如手指定位)与躯体投影图的完整性相关，即人体的主观想象模式图，它是皮肤表面刺激定位及辨别躯体左右的基础。右侧顶叶病变病人常表现为双侧投影障碍。一些病人表现对左侧躯体刺激明显的不注意("忽视")。

抽象推理和解决问题的能力 长期以来一直认为推理和解决问题能力的缺陷与额叶病变及痴呆病有关，对这些缺陷的探查试验是最早需要建立的试验之一。目前，有大量言语或非言语试验可用于抽象推理能力、概念形成能力、设法解决问题能力等的定量测定。虽然非额叶病变病人也会有行为缺陷，但对于那些没有明显神经体征的额叶功能障碍病人，这些试验也很有用处，而且，这些试验对决定病人能否恢复工作也很有价值。

组合操作 这是指将部分组合或接合在一起形成单一整体的行为。如画出正方形或房子、建造二维或三维模型。评估视觉组合能力时发现，操作缺陷常见于脑病病人，特别是右大脑半球损伤病人。

语言功能 用于检查失语症患者的一组试验也有助于非失语症患者语言障碍的检查。这些试验包括视觉对诊法(词语查找困难)、控制性联想(言语-思维缺陷)、句子重复(言语记忆缺陷)以及 De Renzi 和 Vignolo 象征试验(听觉性言语理解缺陷)等。语言障碍的特异性损伤部位常见于左侧颞叶和顶叶损伤，有时认为这是一种亚临床表现或是轻微的失语性障碍。

儿童识别障碍

Wilde 于 1853 年首次描述了正常儿童的语言发育障碍。特异性阅读障碍(诵读困难)由 Morgan 于 1896 年首次描述。在 1916～1924 年，流行性脑炎席卷欧洲和北美洲，导致成千上万儿童识别缺陷，这种缺陷是由脑炎后遗症所致。这些儿童智力发育正常，但却表现出识别缺陷及情绪控制困难，由此引出非缺陷性脑损伤儿童的概念。随着评价阅读和算术成绩、视觉知觉和视觉重构能力、运动技能等试验的发展，在没有独立证据表明患有脑病的儿童中，发现存在着这种缺陷，这种发现反过来又引出轻微脑功能障碍(minimal brain dysfunction, MBD)和注意力分散紊乱(attention deficit disorder, ADD)的概念。如果儿童出现学习或行为方面的问题，这些儿童中常常可发现有注意力缺陷、特异性阅读障碍、特异性算术障碍、视觉知觉困难和运动技能较差(发育性失用症)等缺陷。调查研究工作(如脑电扫描法、潜意识唤醒研究、半球优势研究)提示，这些缺陷与大脑功能障碍密切相关。最近的技术发展(包括 EEG 活动的图形方式定位及双目支配稳定性的定量分析)证实，误视与特异性阅读障碍有关。然而，该领域中有关脑-行为的系统而确切的关系还有待进一步探讨。

识别障碍和精神病理学

过去 10 年间，各类精神病患者所表现出的识别能力及识别障碍越来越受到重视。观察结果倾向于认为，右半球功能障碍导致的识别方式改变与抑郁症有关，而左半球功能障碍所导致的识别方式改变与部分精神分裂症有关。另一个例子，即害羞综合征、轻度抑郁症和社会隔离症，认识分析试验表明，这些症状与右半球功能障碍导致的能力缺陷方式相符合。对社会不适应的典型表现可追溯到儿童时期，因此，这种综合征又称为"右半球发育性学习障碍"。

参考文献

Benton AL, Hamsher K, Varney NR, Spreen O (1983): *Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press

Levin HS, Benton AL (1984): Neuropsychologic assessment. In: *Clinical Neurology*, Baker AB, ed. Philadelphia: Harper & Row

Levin HS, Benton AL, Grossman RG (1982): *Neurobehavioral Consequences of Closed Head Injury*. New York: Oxford University Press

Lezak MD (1983): *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press

Mesulam MM (1985): *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: FA Davis

Arthur Benton, Abigail B. Sivan
陈秀青 译 路长林 校

阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的进行性痴呆。虽然 1907 年 Alois Alzheimer 描述的首例患者为 51 岁的早老性痴呆妇女，但不论其发病年龄，认识到这种疾病在性质上的类同则大大提高了对阿尔茨海默病流行的正确评价。AD 病例在 20 岁到 30 多岁的年龄段十分罕见，绝大多数患者是在 60 岁以上。在美国，65 岁以上人群中的 10%，85 岁以上多于 47% 的人罹患此病。临床上病程范围为 6 个月至 15 年，但一般从发病到

死亡的生存期为5～7年。通常由并发症引起死亡，常见并发症为肺炎。以美国的老年人口中，AD死亡占第4位死因。男女两性均可患AD，但由于女性寿命较长，导致女性患者比例稍大。60%以上痴呆的原因是AD，当然有相当数量其他原因的痴呆，如多发性梗死性痴呆、皮层纹状体脊髓变性、Gerstmann-Straussler综合征、亨廷顿舞蹈或皮克病或进行性核上性麻痹。老年教养所的半数以上是AD。AD每年的社会性消费额约为880亿美元，随着寿命延长可能还要增加。

病理

已断定AD患者脑内的几种病变。脑重量轻微减少，但大脑皮层萎缩明显，尤其是颞叶和额叶及相关的脑室明显扩大。皮层萎缩与受累区内神经元缺失和星形细胞增生有关。受累区残存神经元呈三种细胞病理学变化：病理性神经原纤维(NFP)、Hirano小体及颗粒空泡变性。后两种病理改变与老化有关，非AD所特有。Hirano小体由7～10nm的直丝呈不全晶体样排列组成的杆状包涵物组成，抗原性方面与微丝相关。含致密核的细胞边缘囊泡形成颗粒空泡变性。NFP是许多异常丝状物沉积，该丝状物为20nm长的螺旋丝，由每半周长80nm的双股螺旋丝(PHF)和15nm长的直丝组成。NFP分布于神经元的三个部位：神经元核周体处称为神经原纤维缠结、树突和轴突处称神经纤维网细丝(neuropil thread)、突触终末端处。在突触终末端由较大的营养不良的神经炎，周围由淀粉沉积的老年斑包绕(见图1)。在正常老化中也可见有NFP和淀粉样沉积形成的10nm长的细丝，但在AD病人数量明显增加，视为AD病理诊断依据。老年斑和血管淀粉样变形成一个7～10nm长的螺旋丝，这种螺旋丝在NFP中也可见，能与刚果红染料亲和，然后在交叉偏振光下可见其呈现绿色双折射，这是β-褶分子系(β-pleated molecular sheet)的一个特性。在老年斑中淀粉样沉积几乎在皮层和皮层下灰质广泛可见，在这些灰质中它与相对的细丝紧密形成所谓“核心”，若疏松沉积称为“弥散状”。淀粉样的血管称为嗜刚果色血管病(congophilic angiopathy)，见于灰质中，白质中罕见，但这种血管大部分是脑血管。

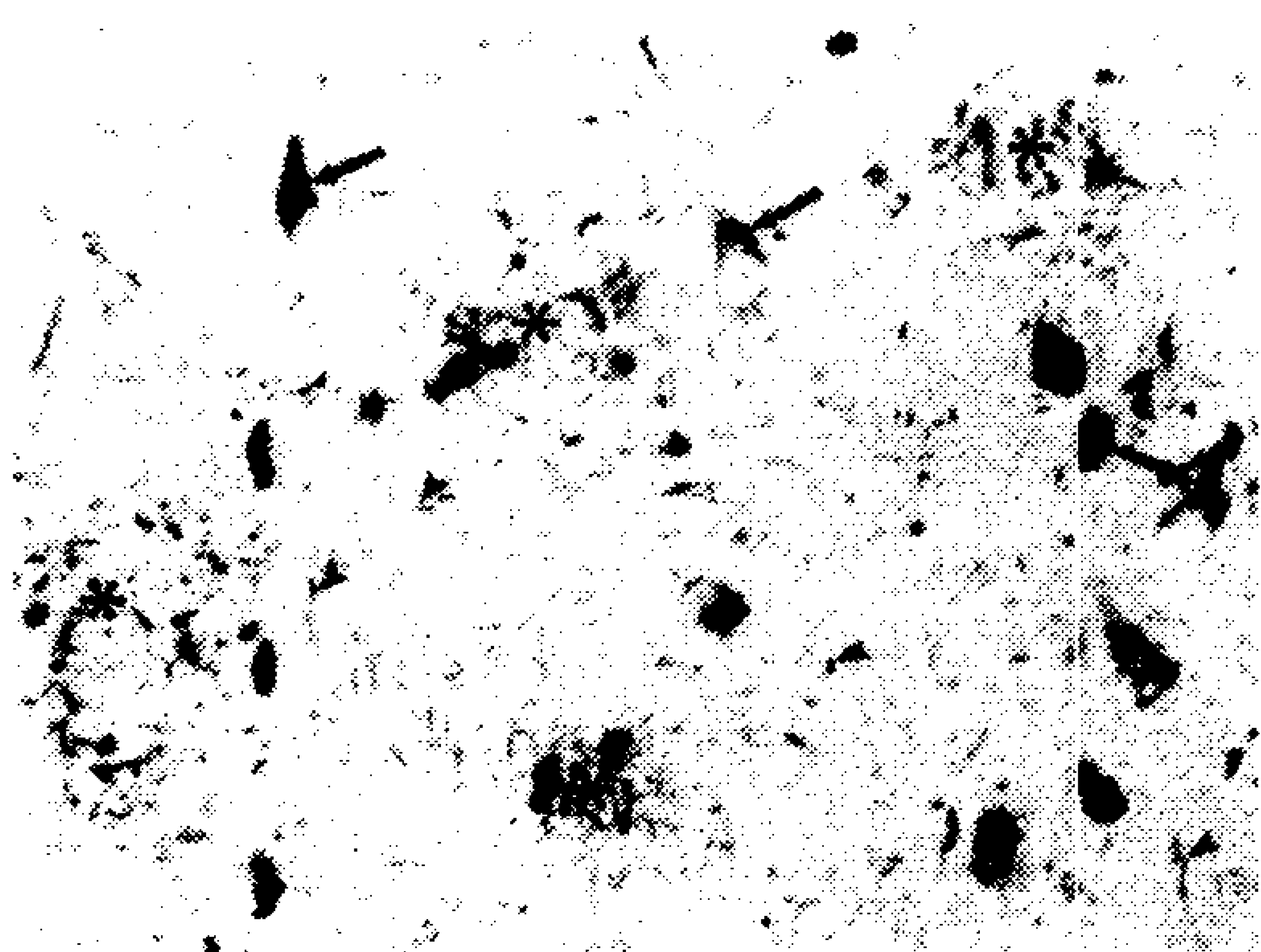


图1 阿尔茨海默病特征性病理损害为神经纤维缠结(→所指)、神经纤维网细丝(▶所指)和老年斑(*所指)。在AD病例的大脑下部切面，用抗血清对神经细丝进行免疫染色，显示出神经原纤维病理学范围。(不同干涉的相差显微镜下所见。×320)

可能的原因

过去30年中，曾假设过几种AD病因，目前仍继续研究的有下述5种。

(1) 遗传传递 遗传传递的AD家族是以常染色体显性遗传。另外有支持遗传的依据是AD的病理变化也同样出现在唐氏综合征中的三染色体21(trisomy 21)内。遗传性AD有常染色体21等位基因出现分离的迹象也可看作为这种AD常染色体再缔合的预兆。其后研究显示，在某些家族中，疾病缺陷可能在常染色体21上，但另几个遗传AD的大家族中常染色体21并未受累。最近获得证据指出常染色体19也可能与AD相关。年轻、精神发育迟缓、其遗传缺陷不在常染色体21上的患者也有AD病例的病理表现。上述迹象提示AD病理不唯一针对单一基因位点。

(2) 中毒因素 注意力主要集中于铝，因为它在某些动物中造成在神经元核周体内神经细丝的聚积。该聚积物类似于人类中的神经原纤维缠结，但其超微结构和生化方面不一样。铝作为病因的其他依据有，AD患者的老年斑的淀粉样物和神经原纤维缠结中铝浓集。然而，病因-效果关系并不成立，因为提高脑内铝含量(如透析性脑病)不引起AD的广泛性病理改变。

(3) 感染因素 通过与纹状体脊髓变性或Gerstman-Straussler病的痴呆比较，认为感染因素仍与AD病有联系。因该两种病系少见的慢病毒感染的结果。对感染因素的争论点是AD一直不能将“感染”脑浸出物接种到动物中，成功地完成移植。其次，AD的病理与以海绵样变性为特征的移植性痴呆绝对不同。

(4) 神经递质缺陷 自从证实AD患者皮层内乙酰胆碱转移酶活性下降90%以来，认为神经递质缺陷与AD病因和临床表现(如记忆力丧失)有关。

胆碱能缺陷最初始于前脑基底内的迈内特(Meynert)核底部中的胆碱能神经元缺失。直到表明其他几种神经递质也有减少前为止,AD 的“胆碱能理论”具有相当影响。

(5) 选择性细胞死亡　在海马、蓝斑、基底节、脑室周围灰质或其他某些区域均可见神经元群的选择性细胞死亡,此为神经递质功能缺陷的基础。细胞死亡的根本原因还不完全清楚,但已提出两种理论设想即生长因子异常和异常蛋白质。特殊蛋白质存在对神经元生存是基本条件,但在 AD 中该蛋白质可能发生变化。尽管迄今尚未报道过可解释为 AD 病因或病理的生长因子中的变化,但淀粉样蛋白质前体有促进有丝分裂和轴突生长的现象,从而提供了一些迹象。异常的神经元内纤维、病理的神经元纤维、细胞外纤维聚积和淀粉样蛋白除了作为 AD 诊断外,可能也是 AD 中丧失了的巨大细胞的神经元群死亡的原因。

淀粉样蛋白

1983 年由 Glenner 和 Wong 从精液中发现一个构成脑血管淀粉样沉积的 28 个氨基酸多肽序列,称为 β-蛋白。这样使得了解淀粉样沉积的发病机制在过去 10 年有所进展。此后,在老年斑淀粉样蛋白中证实有完整的 42 个氨基酸的 β-蛋白的表位和序列。当一种前体的 cDNA 被克隆后,人们就能十分方便地研究 β-蛋白的沉积。这一种前体称之为 β-淀粉样蛋白前体(β-amyloid protein precusor, βAPP),为 695 氨基酸的跨膜糖蛋白。单拷贝 *βAPP* 基因位于 21 染色体长臂上(21q21 或 21q22 边缘)靠近唐氏小区或就在 21 染色体遗传型 AD 基因座位附近。其他一些克隆化实验发现至少有两个可供选择的特殊密码,751 和 770 氨基酸蛋白;也发现由于包含 56 氨基酸和 Kunitz 型蛋白酶抑制剂结构域,故与 βAPP695 绝然不同。AD 造成 *βAPP* mRNA 表达增加,这种增加大多是在 βAPP751 和 770 内。βAPP751 和 770 相当于蛋白酶连接蛋白 II,它是一种与胰蛋白酶型蛋白酶结合的分泌蛋白,具有复合体的细胞摄粒作用并释放到溶酶体。引人注意的是另一种蛋白酶抑制剂——α_1 抗胰凝乳蛋白酶——与淀粉样纤维有关。

人们已考虑到老年斑内所发现的 β-蛋白有两种来源,一种来自神经元,一种来自血管。报道血管来源的原始依据是老年斑中含有一种渗入血管的残留物,以及在嗜刚果色血管病中出现 β-蛋白。不同意血管来源的依据是在 AD 患者中嗜刚果色血管数的发生率与老年斑数量之间无相关性,还有血管内发现的 β-蛋白和老年斑中发现的 β-蛋白在溶解度和氨基酸序列方面不一样。最后,对老年斑的仔细研究显示仅 8%～10%的老年斑含有血管性渗透。

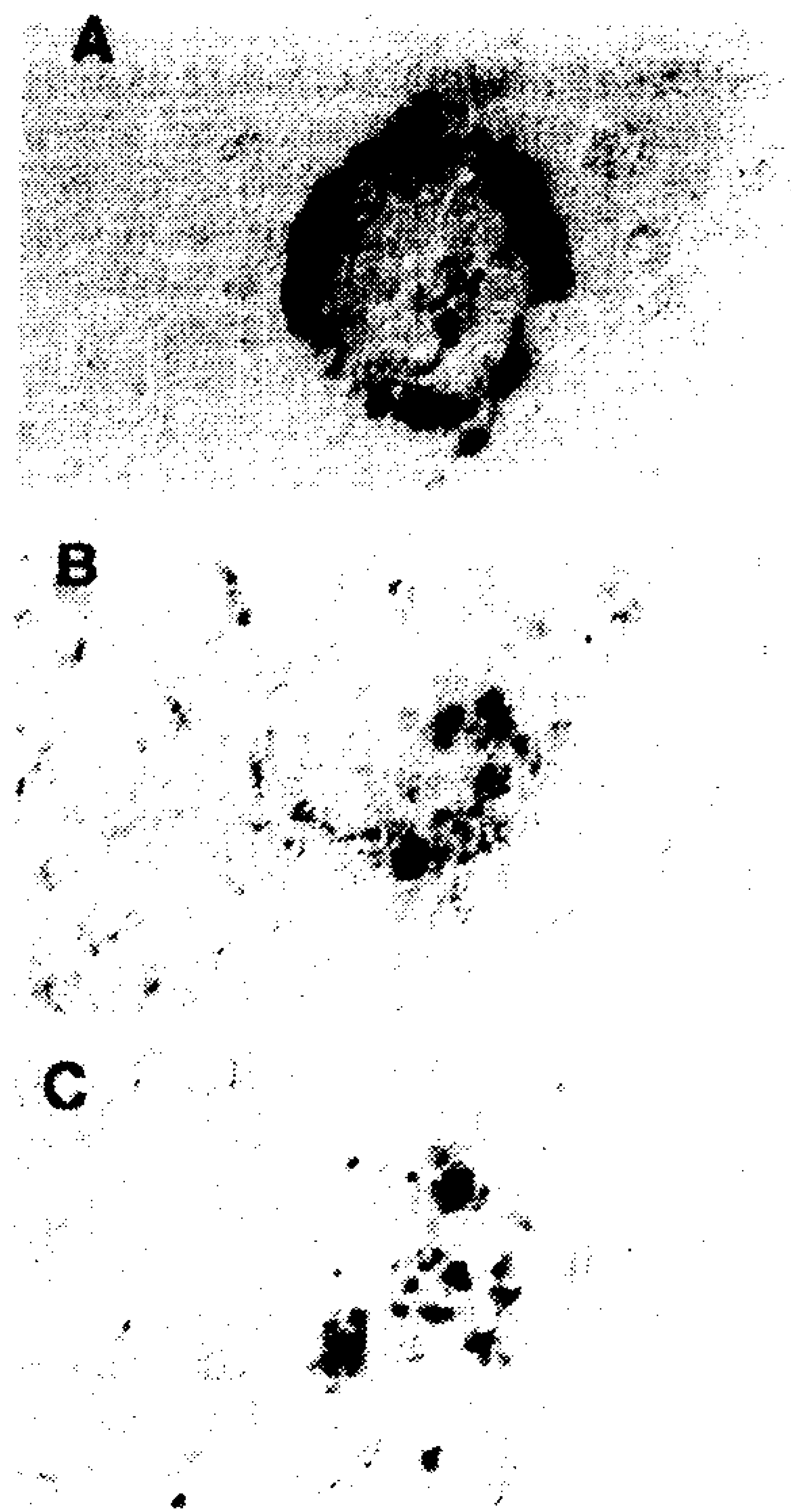


图 2　β-蛋白(A)和小神经胶质细胞(B)与 βAPP 免疫反应的轴突(C)的关系。在一老年斑的系列切片中正确评估了这种联系。用对各种物质有特异性的抗体进行免疫染色。(不同干涉的相差显微镜下所见。×330)

支持 β 蛋白来自神经元的依据有:在锥体系神经元内 *βAPP* mRNA 和蛋白质含量高。其次,老年斑中 βAPP 累积于轴索内,周围有 β 蛋白淀粉样变,这提示有一个前体造成这种联系(图 2)。这些发现也提示在 βAPP 合成方面非神经元细胞来源是不重要的,但这种细胞(如小神经胶质细胞)与巨噬细胞有联系,并在大多数老年斑中被发现。故这种细胞可能在 βAPP 蛋白分解成 β-蛋白中起作用。造成 AD 中 βAPP 高于上述对照水平的神经元异常的原因尚不清楚。引人注意的是,βAPP 在有细胞体和营养不良性轴索的神经元中位于辅助的溶酶体,这就称之为“致密小体(dense body)”,小体含有丰富的膜性成分。造成 βAPP 增加的潜在性变化以及通过正反馈环路协调 βAPP 的分泌均可影响神经元组群,这是因为 βAPP 造成轴索的过度生长。βAPP 也可能是一种生长因素。

尽管βAPP在AD基本病因中的重要性还未确立,但从家族性AD与染色体21上*βAPP*位点间的连锁分析,人们首次提示家族性AD可能是由于*βAPP*基因的缺陷引起的。然而,为数不多的家系表现出在*βAPP*上的基因突变和与痴呆同源染色体基因的分离现象。在其他一些病例中通过染色体21的其他缺陷*βAPP*在AD中表达可能也是不同的,*βAPP*基因上的缺陷与Dutch型嗜刚果色血管病存在一定关系。在这个遗传病中β蛋白的氨基酸22谷氨酰胺替代谷氨酸,这种替代与脑膜血管中β-蛋白沉积有关。Dutch病和*βAPP*基因上的其他一些缺陷可能是β-蛋白沉积的种种形式,沉积处βAPP结构有改变,而许多家族性AD病例是在调节βAPP代谢的基因中有缺陷。

病理性神经原纤维(NFP)

锥体束神经元主要引起βAPP生成,并具有最多的病理性神经元,从而强调了AD中的关键问题。β-蛋白和NFP的关系见图3。 人们对NFP的了解

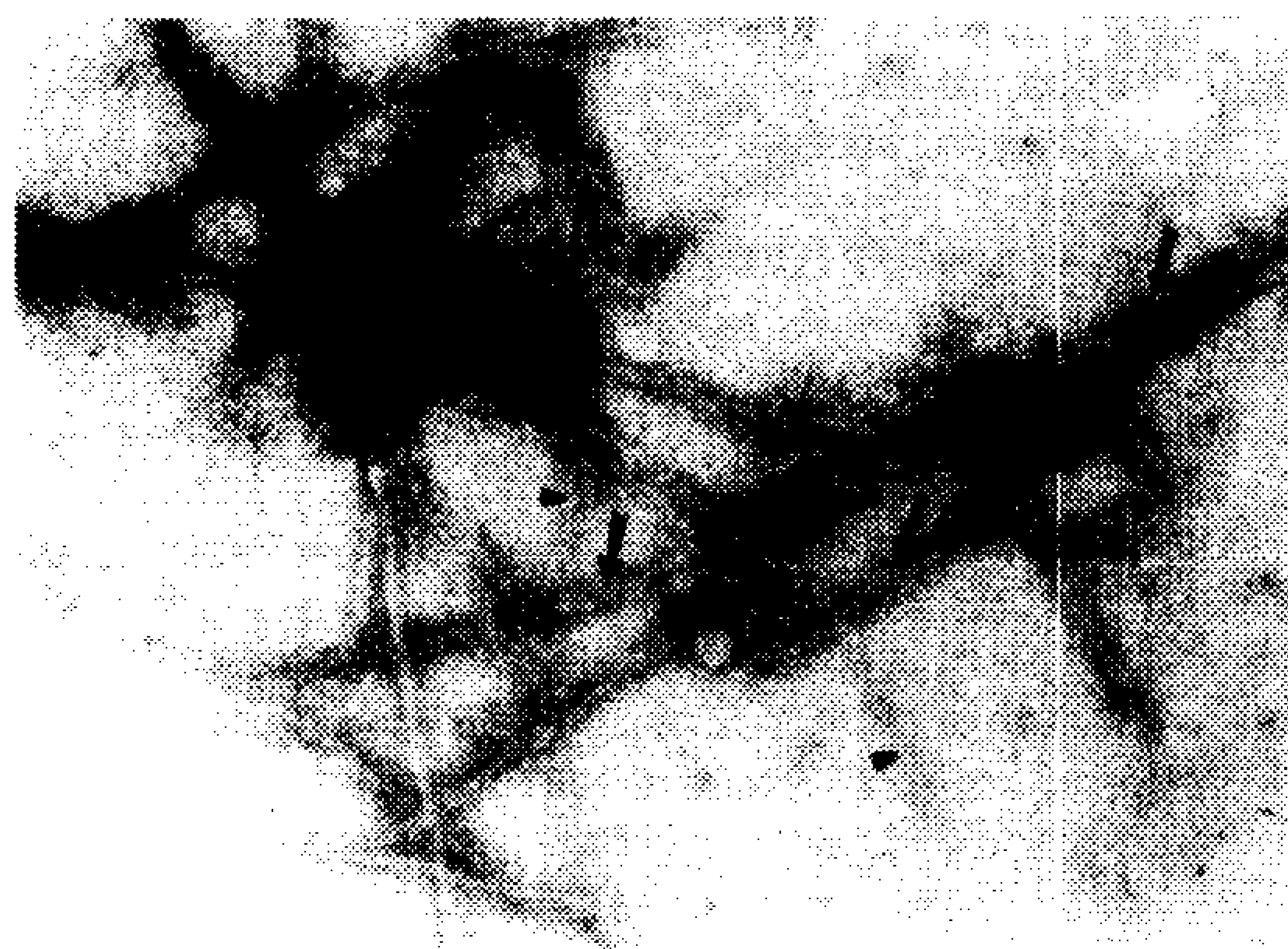


图3 原始的NFP成分双股螺旋丝(→所指)和淀粉样蛋白纤丝(▶所指)结构不同是很容易出现在AD病例所取得的负性染色的解剖标本中。(磷钨酸反差×2 000 000)

比β-蛋白沉积的了解来得肤浅,因此NFP所伴随的PHF的亚单位成分尚没确定。对下列三方面的了解尚存在问题:1907年由Alzheimer从组织学上对NFP的描述的了解;1963年Kidd所肯定的以双股螺旋丝表现的NFP的异常丝的了解;1979年所肯定的NFP中细胞骨架多聚体(cytoskeletal polymer)、神经丝和微管的亚基的了解。单克隆抗体、免疫电镜及抗体亲和技术的应用,向人们展现了神经丝、微管伴随蛋白MAP2、MAP5、τ以及微丝伴随蛋白、原肌球蛋白等较大的亚单位。这些亚单位是与NFP特别有关的细胞骨架成分。可惜,浓缩洗脱液不易溶解和异质性妨碍了探索NFP的已知成分对异常丝的亚基的关系。因此,打算锁定NFP成分的氨基酸序列的研究也仅适用于阐明较早期确定NFP成分在分类学上的位置的免疫工作。人们通过NFP可溶性形式,即τ的全部成分的分离,推动了那些研究。可溶性成分与不可溶性的丝之间关系,以及对其他成分的作用有待于弄清。

神经元树突和轴索中NFP广泛分布提示了细胞骨架蛋白代谢的进程内有改变。正常状态这种蛋白输送到轴索末端,在末端处蛋白进行分解。非溶酶体蛋白水解标记物、遍在蛋白(ubiquitin)和遍在蛋白水解酶与NFP特别有关,这个报道资料已不足为奇。较远处的细胞外基质蛋白,如肝素-硫酸蛋白多糖的存在提出了关于每一种NFP的已知成分对PHF的构成的实际重要性的疑问。很多与NFP相关的已知成分单单经受肝素-硫酸电荷基团的干扰的可能性至今不能排除。类似的细胞骨架蛋白和细胞外基质蛋白也出现在进行性核上性麻痹、皮克病、弥漫性Lewy体病和帕金森病的丝状包涵体内。这些提示AD的NFP仅是一大类有神经元细胞再生的变性疾病变化的象征。

参考文献

Coyle JT (1987): Alzheimer's disease. In *Encyclopedia of Neuroscience*, *Vol. l*, Adelman G ed, pp 29-31. Cambridge, MA: Birkhäuser Boston

Coyle JT (1989): Alzheimer's disease: Recent advances from molecular biologic studies. In *Neuroscience Year: Supplement I to the Encyclopedia of Neuroscience*, Adelman G ed, pp 10-11. Cambridge, MA: Birkhäuser Boston

Mann DMA (1985): The neuropathology of Alzheimer's disease: A review with pathogenetic, etiological and therapeutic considerations. *Mechanisms of Ageing and Development* 31:213-255

Perry G (1987): *Alterations in the Neuronal Cytoskeleton in Alzheimer's Disease*. New York: Plenum Press

Selkoe D (1989): Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer's Disease. *Annu Rev Neurosci* 12: 463-490

George Perry
李华芳 译 蒋雨平 校

苯环己哌啶的神经毒性

几十年前，苯环己哌啶（PCP）作为一种麻醉药被用于临床，但是，由于存在产生幻觉的副作用，不久便停止使用。随后，它成了一种主要的毒品，每年都会导致许多急性精神病患者入院治疗和（或）暴力犯罪。PCP引起的急性精神病与急性精神分裂症发作的症状非常相似。这一相似性引起了精神分裂症研究人员的很大兴趣。70年代的研究发现，PCP可与哺乳动物中枢神经系统中一类独特的膜受体结合，这种结合具有高亲和性、高特异性的特点。由此产生了一种假说：中枢神经系统中可能存在一种未知的肽类神经调质作用于PCP受体。当这个神经调质系统出现功能障碍时就可能引起精神病，如精神分裂症。进入80年代后，人们知道在哺乳动物的整个前脑范围内，PCP受体都与一个离子通道偶联，该通道由谷氨酸受体的*N*-甲基-*D*-天冬氨酸亚型（NMDA）门控。PCP能够颉颃NMDA受体介导的神经兴奋性和毒性作用，且这种颉颃功能非常强大。MK-801是一种PCP样的化合物，与PCP受体结合的特异性更高，颉颃NMDA兴奋性和毒性的功能更强。根据这些发现，有关PCP受体与精神分裂症相关的推测得到了进一步的发展——由于PCP受体的激活总是会导致NMDA受体功能的抑制，因此，精神分裂症样精神病与PCP受体激活间的联系是继发的或间接的，它首先反映了NMDA受体功能的破坏。换句话说，以任何方式破坏NMDA受体的功能都会导致精神分裂症样的精神病。

动物实验表明：在局部缺血低氧、低血糖和癫痫状态下（据推测这些过程中的脑损伤都与NMDA受体过度激活有关），NMDA颉颃剂可以有效地保护中枢神经系统的神经元免受损伤。所以，目前人们对于将NMDA颉颃剂作为神经保护药物应用于临床表现出很大兴趣。PCP和MK-801被列入非竞争性的NMDA颉颃剂，这是因为它们作用于NMDA受体离子通道内的PCP位点，而不是像NMDA、谷氨酸等激动剂以及竞争性颉颃剂那样作用于NMDA位点。这些非竞争性颉颃剂比竞争性颉颃剂效力更强，且能更加自由地通过血-脑屏障，因此，已经吸引了极大的注意力。但是，1989年有报道称：几种非竞争性NMDA颉颃剂，包括PCP、MK-801、2-乙胺基-2-（2-噻因）-环己酮（tiletamine）、氯胺酮，具有神经毒性副作用。到现在为止，这一点是没有疑问的。在成年大鼠皮下给予相对低剂量的药物，除了产生神经保护作用外，还可在扣带回和后压回皮层的特定的神经元群中引起急性病理性的形态改变（见图1）。针对临床应用这些药物治疗神经变性疾病的安全性，这些发现提出了新的问题，并且增加了人们对非法使用PCP可能产生的潜在危险的担心。以前，人们猜测可能产生幻觉是这些药物的最大危害性，因此认为，为了保护脑组织免受永久性损害而使用这些药物，虽然会引起精神病（很可能是暂时性和可逆的），尽管不是所期望的，却仍是可以接受的。然而，最近的证据表明按5mg/kg给予MK-801将导致大脑皮层神经元坏死。

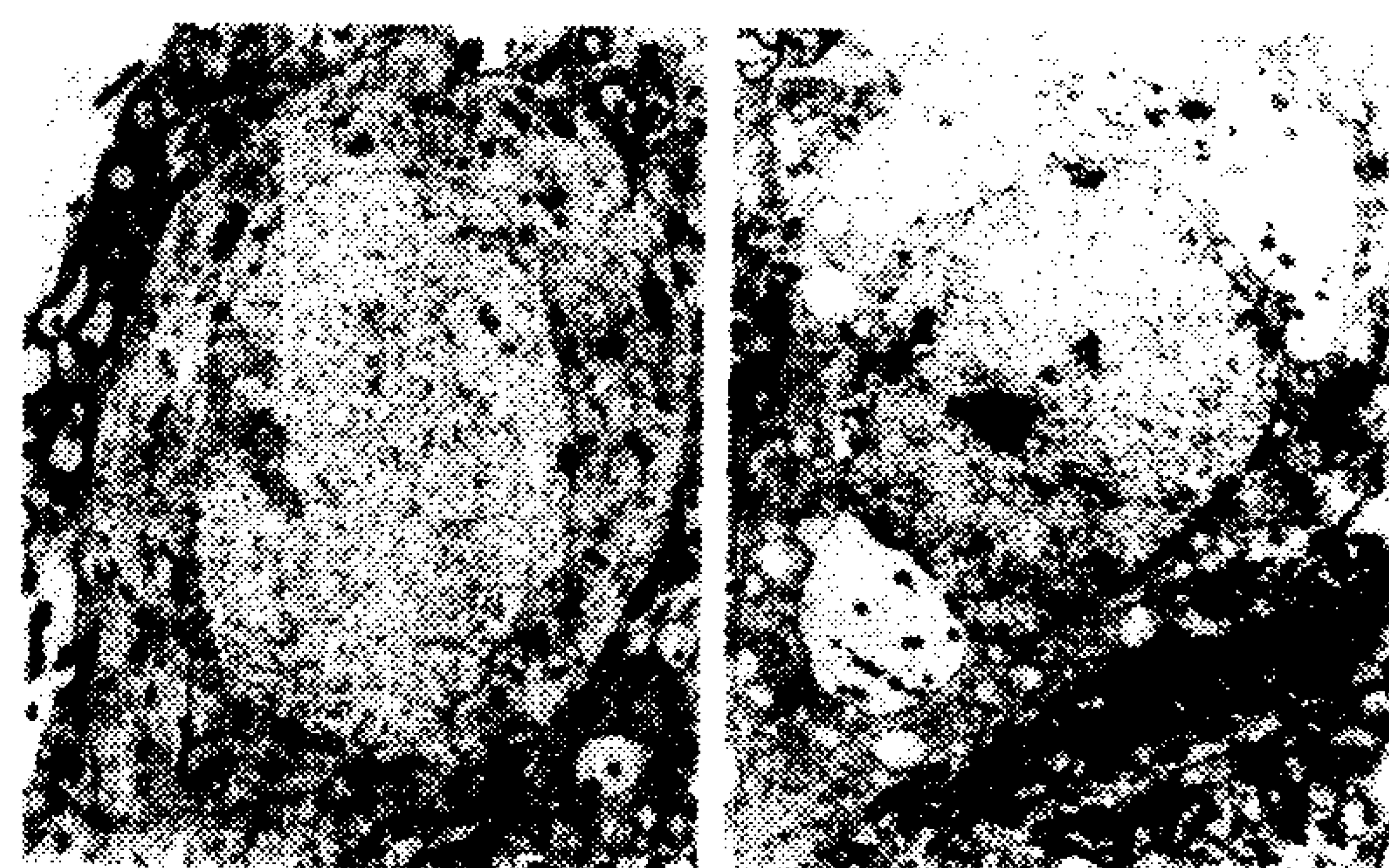


图1 左侧电镜照片示一个来源于正常未处理大鼠脑后扣带回皮层的大神经元。该神经元胞质中线粒体数多，形态正常，无异常空泡(7000×)。右侧是皮下注射PCP(5mg/kg)4h后的大鼠脑后扣带回皮层大神经元的电镜照片。胞质中正常线粒体数目很少，出现许多空泡；有些空泡中含有多个小的环形结构，这些结构看似正在溶解的线粒体残骸。注意：在该神经元周围的神经纤维网保存完好，其中有许多外观正常的线粒体(7000×)。

非竞争性NMDA颉颃剂具有神经毒性的事实使竞争性NMDA颉颃剂的前景被人们看好，因为神经毒性反应可能是由特别针对PCP受体的某种机制所控制，而作用于NMDA受体的竞争性颉颃剂将不会产生同样的效应。很快，这个希望就破灭了。有证据表明：在大脑皮层内给予竞争性NMDA颉颃剂*D*-2-氨基膦酸基戊酸盐(*D*-AP5)和*D*-2-氨基膦酸基庚酸盐(*D*-AP7)，所产生的症状与全身应用PCP和MK-801时产生的症状完全一致，且高度选择性地损害相同的大脑皮层神经元亚群。这些发现说明：任何药物，只要抑制了NMDA受体的功能都

可能不可避免地产生神经毒性副作用，如 PCP 的致幻作用。

从以上的解释可以看出，好像我们对 NMDA 颉颃剂了解得越清楚，就越不会将它们作为神经保护性药物。在上述解释中，“不可避免”是一个关键性的字眼，不过，最近的一个偶然发现可能会给这个问题的看法带来重要改变。已经知道，胆碱能激动剂毛果芸香碱可以加强 MK-801 对扣带回/后压回神经元的毒性作用，而抗胆碱能药物可阻断这种作用。我们研究了抗胆碱能药物阻断 MK-801 神经毒作用的可能性。结果是令人吃惊的：所有受试化合物（可通过血-脑屏障并与 M1 毒蕈碱型胆碱能受体有高度亲和性）都可以完全保护扣带回/后压回皮层神经元免受 MK-801 的神经毒性损害。这些化合物与 M1 和 M2 型受体均有强亲和力，但保护能力的大小同 M1 亲和力强弱的相关性更好。用鸡胚视网膜进行实验，我们发现高浓度的 M1 胆碱能颉颃剂不会影响 MK-801 保护视网膜神经元不受 NMDA 毒性侵害的能力。据此可以暂时下一结论：在使用 NMDA 颉颃剂作为神经保护药物时，为消除潜在的严重神经毒性副作用，可以应用抗胆碱能药物，这是一条简便而且安全的途径。还有一个问题有待阐明，即 NMDA 颉颃剂产生的神经毒性和精神毒性之间的潜在关系，以及抗胆碱能药物的作用是否局限于避免产生形态学上的神经毒性副作用，抑或可以同样避免精神毒性作用。

参考文献

Allen HL, Iversen LL (1990): Phencyclidine, dizocilpine, and cerebrocortical neurons: Technical comments. *Science* 247:221

Labruyere J, Price MT, Olney JW (1989): NMDA antagonists induce pathomorphological changes in cerebrocortical neurons. *Neurosci Abst* 15:761

Olney JW (1989): Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 26:505 – 525

Olney JW, Labruyere J, Price MT (1989): Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 244:1360 – 1362

Olney JW, Labruyere J, Wang GJ, Price MT (1990): Anticholinergics prevent neurotoxic side effects of NMDA antagonists. *Neurosci Abst* 16:1122

Trends in Neuroscience (1987): Special issue: Excitatory amino acids in the brain-focus on NMDA receptors. 10:263 – 302

John W. Olney
韩建中 译 陈宜张 校

昆虫的行走

昆虫的步态

昆虫是怎样行走的？这个问题可从两个方面来考虑：首先，人们可能要问，昆虫是以什么样的次序来移动它们的腿的。六条腿可以有多种移动方式，但是，现在昆虫所采用的方式并不总是像其看起来那样不重要。这是因为直到发明了动画片后，才使许多昆虫在行走过程中小步且快速的运动得以分解。

现已确认，所有昆虫当它们行走时至少在部分时间内都采用一种共同的步态，此步态被称作交替三角或交替三脚架步态，因为六条腿是以三条一组的交替方式移动的，如图 1 所示。此三角步态使昆虫的重心在所有时间内都保持在支撑脚的底部。因

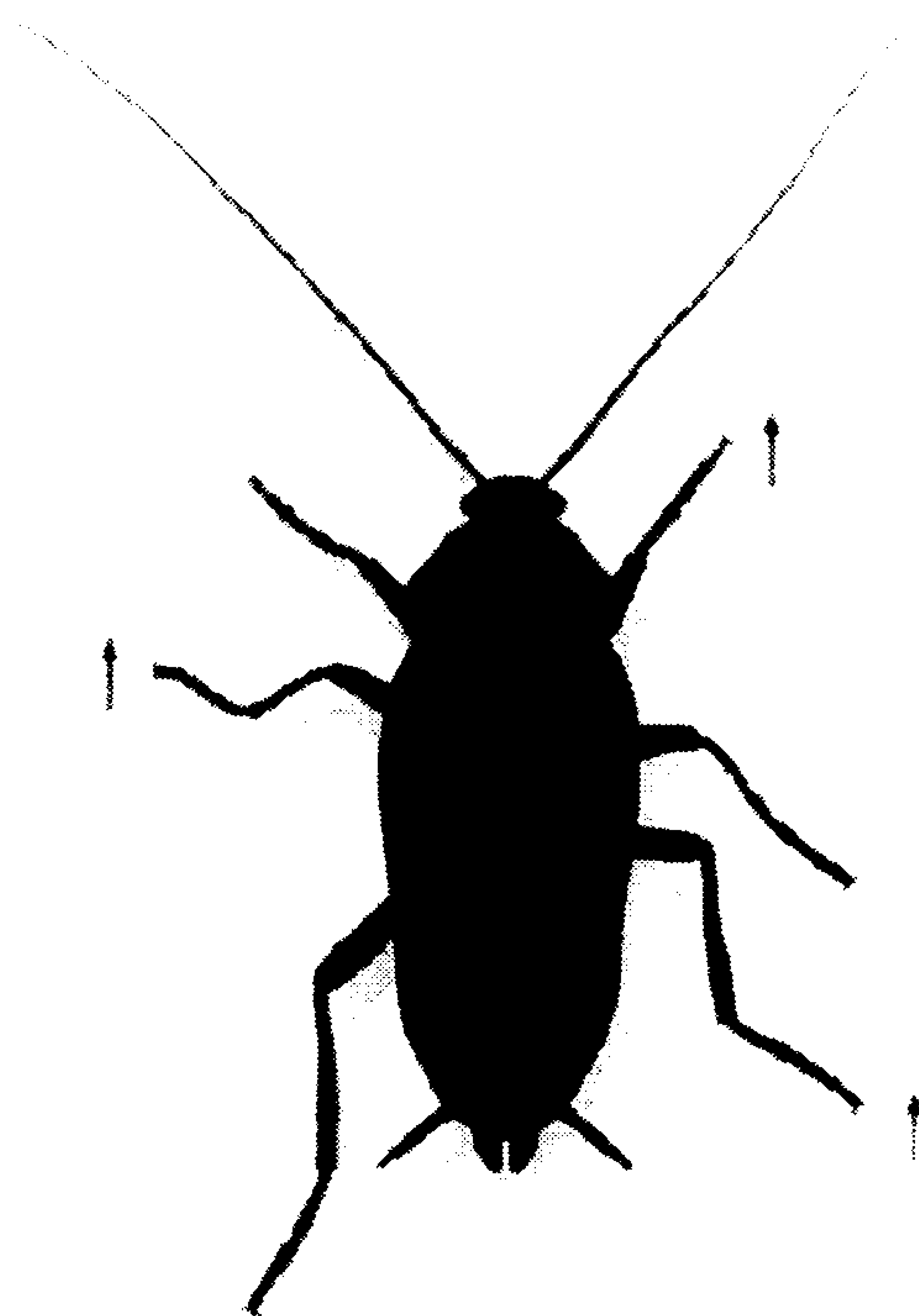


图 1 图示昆虫行走时的交替三角步态。箭头表示三条腿一起向前摆动，余下三条腿在行走表面形成一个支撑三角，两个三角在移动中相互交替。

此,昆虫能立即改变方向而不失去平衡。尽管其绝对速度相对较低(约 2～3km/h),但这种步态使其能够快速躲避。

协调机制

另一方面,人们可能会问昆虫到底是怎样协调它们的六条腿的。对于神经生物学家来说,这意味着问,神经系统是怎样对支配腿部肌肉的运动神经元进行正确的定时和顺序兴奋的。因为正是这些肌肉的精确作用,才引起这些腿能以一种协调方式移动。

现代的研究人员主要运用以下两种方法来解决这个问题。第一,对于昆虫行走行为和行走中的运动方式,研究来自腿部的反馈信息变化的作用;第二,研究中枢神经系统本身的神经机制。两者促成了我们目前对昆虫行走的了解。

感觉器官的作用 昆虫行走时感觉反馈信息变化的研究较易进行,且已十分普及。在一个世纪前人们就认识到来自腿部的感觉反馈信息在行走协调中的强大作用,当时发现中间两条腿自然的或人工的(切断术)缺失引起剩余几条腿的运动顺序发生极大改变。缺失后,同侧的前、后腿交替移动而不是同时移动。此步态的变化对昆虫而言在机能上是有用的,因为中间腿的缺失意味着它如果同侧的前、后腿同时起步的话,将失去这侧的支撑,而正常情况下昆虫是以交替三角步态行走的。

后来发现,步态的改变可能是缺失腿的感觉反馈的结果。当腿自然折断或被切断时,两个腿节段、转子和股骨间的融合处的分离,使得断肢太短,以致于不能触到地面。转子包覆着许多机械性感受器,称为钟形感器(c.s.)的感觉器官,是对腿的外骨骼在接触行走表面及承受身体重量时的机械张力起反应的一种独特结构。如果给断肢安装上可触及地面的、足够长的细木条,即昆虫假肢,腿部的运动次序可恢复到完整昆虫所见的那样。推测在这种情况下,转子中的c.s.在行走中再次被刺激,这种刺激是引起腿肌按特异顺序运动的一个关键信号,从而产生特定的步态。

在过去的半个世纪中,其他许多实验也证明了不同类型的感觉反馈信息在腿移动中的重要作用。例如,当关节屈曲或伸展时被弯曲的毛板,即短毛斑片,帮助昆虫决定腿向前或向后定位的距离,以及朝哪个方向移动。弦音器和牵张感受器也显示了腿关节是怎样被弯曲和伸展的。

有趣的是,最具吸引力的实验是那些产生一种错误感觉信号的实验。例如,如果有人切断蝗虫腿中通向弦音器的感受器纤维(它连接到伸肌且感觉胫骨相对股骨的弯曲状态),再将其重新连接到屈肌的表皮内突,在所有时间内,昆虫常用手术过的、胫骨完全伸展的腿行走。这是因为当腿实际伸展时弦音器却发出弯曲信号,以确保反射性伸展叠加于胫骨正常的运动之上。另一方面,摘除一个信号感觉器官,通常仅产生行走中相当小且细微的改变。如果仅弦音器被切除,昆虫行走仍相对正常。此结果提示有关来自不同感觉器官的信息所起的作用是相对过剩的。

中枢神经系统的作用 除了感觉信号的中继中枢外,中枢神经系统还起了协调作用吗？与其他类型的节律性行为相同,伸肌和屈肌的交替活动和腿的继发运动能在缺乏任何来自腿的感觉反馈信息的情况下由神经系统产生。完整的昆虫,此中枢模式似乎由来自腿感觉器官的反馈信息来调节。

在昆虫,此模式是怎样产生的细节还不太清楚。现在认为每条腿是通过单个神经元网络控制的,至少其中的一些是不产生锋电位的。已知不发放锋电位的神经元对许多其他神经元有着广泛的影响。控制节律行为的模式发生神经网络被称作中枢模式发生器(CPG),此观点认为每个 CPG,通过与腿运动神经元的适当联系,引起一条腿的伸肌与屈肌兴奋固有节律发生改变。腿间的协调作用是通过 CPG 间的相互作用和通过感觉反馈信息对若干 CPG 的影响来完成的。

一些研究结果使整幅画面复杂化了,提示不同种类的昆虫在运动控制中,中枢神经及感觉反馈信息方面的重要性可能有很大的差异。例如,目前在反应迟钝的棒状昆虫,似乎感觉反馈信息支配运动控制系统,因此没有它则腿的协调运动就不可能实现。另一方面,当反应迅速的蟑螂全速运动时,感觉反馈信息似乎在协调作用中只起很小的作用,尽管它在缓慢行走时有着重要作用。

脑的作用 对随意运动的控制,比如对昆虫决定行走、选择移动方向和速度方面研究得很少。然而,这些事件似乎由脑来决定。有证据表明有关方向和速度的指令通过沿颈部连索链下降的轴突传送至胸部 CPG。但是,在蟑螂已明确逃跑的发动,特别是逃离危险时是不涉及脑的。

为什么要研究行走

在不考虑满足人们好奇心的情况下,研究昆虫行走这样深奥的问题究竟有何价值？实质上,进行此研究有着基础和应用两方面的原因。第一,工程师对发展机器人样的带腿的运载工具很感兴趣。不

需驾驶员的行走机器在崎岖的多山地带十分有用。了解像昆虫这样貌似简单的动物如何产生多腿的协调运动,能帮助工程师设计一种有效而实用的方法去控制这种机器。第二,像生物学的其他领域一样,在神经生物学中从一种动物获得的知识常常会意想不到地帮助我们了解其他的动物。昆虫行走的研究促进了对神经系统是怎样产生精确有序的协调运动的了解,有助于神经科学家们了解节律性行为是怎样产生的。

参考文献

Delcomyn F (1985): Insect walking. In: *Comprehensive Insect Physiology Biochemistry and Pharmacology*, vol. 5. pp. 439 - 466. Kerkut GA, Gilbert LI, eds. Oxford: Pergamon Press.

Delcomyn F (1985): Factors regulating insect walking. *Annu Rev Entomol* 30:239 - 256.

Graham D (1985): Pattern and control of walking in insects. *Adv Insect Physiol* 18:31 - 140

Pearson KG (1976): The control of walking. *Sci Am* 253(12):72 - 86.

Fred Delcomyn

石丽君 邱 俭 译 陈宜张 校

昆虫胶质的发育和功能

虽然对脊椎动物的胶质已进行了长期研究,但最近增强的兴趣和新的研究方法还是导致了有关胶质细胞起源、分子组成和在发育中与神经细胞相互作用的一些令人兴奋的新发现。昆虫神经系统和其他动物中的情况一样,除了组成它们的神经元成分外,还含有一大群非神经细胞或胶质细胞。在探索神经元细胞系、生长和导向等基本主题时,研究相对简单的昆虫神经系统是目前一种有利的途径。但与脊椎动物的相比,昆虫的胶质细胞直到最近只得到很少的注意。现在,人们对胶质细胞及与其相关联的大分子的普遍重要性的认识增加了,同时一系列新技术方法进入应用并与传统方法相结合,这些都使人们在昆虫胶质的特性和功能方面作出新的发现,并再次证实了过去的一些重要观察结果。下面是我们目前有关胶质细胞生物学知识的最重要的一些部分,叙述时将在其发育方面给予强调。

分类体系和细胞系

尽管昆虫的神经系统相对简单,但由于昆虫种类繁多而胶质细胞又天生具有多形性,所以要明确地将胶质分成几类是困难的。传统形态学方法将昆虫纲中出现的胶质分成最少 3 个、最多 10 个组织学上独立的类型。例如,Wigglesworth 常规体系中包括四大类胶质:① 神经束膜胶质,构成中枢神经系统的最外边界,分泌神经板的胞外基质,构成血脑屏障的功能单元;② 皮层胶质,与位于中枢神经系统皮层外表的神经元胞体相关联;③ 神经纤维网胶质,它们精细的突起进入中枢神经系统突触纤维网的致密内核;④ 纤维束胶质,与神经系统的各种中枢和外周神经纤维束相关联。神经纤维网胶质和纤维束胶质的胞体都位于高度特化的部位,称为胶质腔系统,它构成了中枢神经系统皮层外表和突触纤维网的交界面。

最近发展出的一系列特异的针对蟋蟀成虫神经系统胶质细胞的免疫探针使人们能够按照抗原特异性鉴定胶质细胞类型。这种分类一般与 Wigglesworth 分类在分布上是一致的。然而,从这一工作和其他人的工作来看,常规(Wigglesworth)分类需要修正。例如,几种对中枢神经系统皮层胶质特异的抗体似乎在皮层域中呈差异结合,提示皮层胶质具有亚型。还有,与感觉细胞及其传入突相关联的外周胶质在多数分类体系中没有得到满意的说明。免疫特性独特的胶质抗原与蟋蟀的感觉而不是运动通路相关联,使这一遗漏显得更加明显。最后,有关果蝇胶质细胞发育的工作表明,在中枢神经系统中参与构成纵束与联合束的胶质细胞是非常独特的,至少从细胞系方面来讲如此。总之,昆虫胶质的大类似乎可较容易地区分开,但在一定的大类中,还有着细胞起源和生化特性都明显不同的亚型(如感觉束、联合束、纵束中特化的纤维束胶质)。

这些不同类型的胶质细胞又起源于何处呢?一致的意见是多数胶质跟神经元一样,起源于外胚层前体。这一观点得到了公认,最近对蟋蟀、蚱蜢和果蝇中枢神经系统发育的研究提供的证据还为其添加了一些新特征。例如,早先对一些发育中的昆虫的观察提示胶质细胞和神经母细胞有联系。现在看来这很可能。首先,特异的细胞系分子标志物显示,形成果蝇中央纵束的胶质似乎起源于独立的由腹侧神经外胚层分化来的神经母细胞样细胞("胶质母细胞")。与此类似,果蝇连合束胶质可能起源于中线外胚层前体细胞,而这种前体细胞可能也具有神经母细胞的某些特征。还有,利用两种能区分神经纤维网胶质和神经束胶质的选择性单克隆抗体,人们

在蟋蟀胚胎中明确检测到神经母细胞上有胶质相关抗原的表达。在胚胎发生中,神经纤维网特异的胶质抗原似乎到很晚才出现,并且与神经发生后许多神经母细胞上这种抗原的延迟表达有关。另一种抗原是与连合束相关的,在发育中出现很早,并且由位于神经母细胞层外侧边缘的一些神经母细胞表达。

神经束膜胶质、皮层胶质和外周胶质细胞的起源尚不确切清楚。然而,在中胚层缺失的果蝇突变体上研究的初步结果提示,神经束膜胶质可能起源于中胚层前体,而外周胶质从外胚层发生,并且可能与感觉神经元来源于同一种外胚层前体细胞。最后,从对蟑螂神经系统的研究来看,一些在细胞系上与特定类型血细胞相关的特化的胶质细胞类型,在创伤后会浸润神经系统,在某种意义上与脊椎动物中枢神经系统的小胶质类似。

昆虫胶质细胞的功能

在昆虫成虫神经系统,胶质细胞完成很多脊椎动物胶质细胞完成的同样功能。这包括维持离子环境稳态、在空间上缓冲细胞外钾离子、形成血脑屏障、重摄取神经递质及营养性支持。另外,在神经变性和再生中胶质细胞似乎起着相当积极的作用。在蟋蟀中枢神经系统,胶质可能是去支配后将突触前末梢从靶细胞处快速清除的力量。在蟑螂,胶质密切参与了中枢神经系统结缔组织破坏后稳态的修复和重建。虽然昆虫神经系统没有髓鞘,但特化的胶质细胞还是给各个独立的中枢突起包上多层黏蛋白的细胞外基质成分。除了在轴突传导和缓冲离子浓度中的可能作用,这种由胶质分泌的成分在成虫中枢神经系统中还可能参与了纤维束的组构和生长路线的搜寻。

最近几年,已很清楚胶质细胞在昆虫胚胎发育中出现很早。事实上,现在认为胶质细胞直接参与了中枢神经系统骨架的构建,随后轴突长出并沿此骨架搜寻通路。在果蝇,胶质细胞先勾划出中枢通路,轴突随后才沿此路径前进。在蟋蟀,纤维束相关的胶质抗原在连合束最早形成的稍前或同时表达。一个较完善的实验检查了胶质在蚱蜢胚胎神经通路正确形成中的可能作用,显示在轴突最早形成前用激光将胶质样节片边界细胞破坏掉,纤维生长路线就发生错误。还有,在果蝇突变体,用遗传技术去除中线胶质细胞,则明显地破坏了连合束的发育。另一个间接证据是胶质相关糖蛋白在昆虫胚胎中枢神经系统中的出现,这些糖蛋白在连合轴突束的轴突和胶质突起上共表达,提示在轴突长出过程中胚胎神经元和胶质可能具有相互的分子粘附作用。

在胚胎的外周神经系统,人们知道,在感觉性轴突向中枢神经系统生长时胶质细胞对它们进行包裹。这些胶质细胞在轴突早期发生和导向中的可能作用还不清楚。然而,在胚胎后的发育中,胶质细胞肯定参与了新的外周神经轴突向中枢神经系统的生长及其对中枢特定靶神经元的支配。目前在蛾脑发育的嗅叶上进行的实验正在揭开感觉支配过程中胶质细胞参与组织中枢神经系统的一些细节。胶质很可能在外周神经元影响中枢靶神经元的诱导过程中起了中介作用,从而使突触形成能够协调进行。神经元和胶质的这些相互作用中可能还有甾体激素的参与。

胶质相关的大分子

随着特异免疫探针的产生,最近已可以从昆虫分离一些胶质相关的抗原并确定其特性。这些分子,包括分别在蟋蟀、蚱蜢和果蝇中发现的 5B12、REGA-1和神经胶质糖蛋白,已显示出时空表达和生化方面的一些特性,这些特性提示它们可能在神经发育过程中参与了粘附/识别过程。包括层粘连蛋白和 N-CAM 的果蝇同源物在内的其他粘附分子在昆虫胶质细胞上表达的发现只会加强这种观点:胶质密切参与了关键的细胞粘附事件。

现在已明确知道在昆虫的整个生命期,胶质细胞均存在并动态地与神经元相互作用。它们除了参与中枢和外周神经系统的早期组构并在成虫神经系统的生理状态维持中起多种作用外,无疑还参与了变性和再生过程,因而未来在昆虫胶质上的工作可能集中于胶质-神经元相互作用的细胞机制,这些相互作用的范围从确定细胞类型的最初过程到整个成虫脑的最终结构布局。控制细胞命运的机制、神经细胞与胶质间交换的分子信号的本质及其基因调节等这些特定问题会被提出来并给予研究。随着改良的昆虫细胞培养系统的出现、胶质特异大分子和探针的不断分离以及分子遗传技术的应用(如缺失突变分析和增强子陷阱标记物),对胶质细胞功能的新认识一定会出现。

参考文献

Klämbt C, Goodman CS (1991). The diversity and pattern of glia during axon pathway formation in the *Drosophila* embryo. *Glia* 4:205 - 213

Meyer MR, Reddy GR, Edwards JS (1987): Immunological probes reveal spatial and development diversity in insect neuroglia. *J Neurosci* 7:512 - 521

Meyer MR, Brunner P, Edwards JS (1988): Devel-

opment modulation of a glial cell-associated glycoprotein, 5B12, in an insect, *Acheta domesticus*. *Der Biol* 130:374 – 391

Smith PJS, Sheperd D, Edwards JS (1991): Neural repair and glial proliferation: parallels with gliogenesis in insects. *Bioessays* 13:65 – 72

Tolbert LP, Oland LA (1989): A role for glia in the development of organized neuropilar structures. *Trends Neurosci* 12:70 – 75

Mark R. Meyer
周志平 译 陈宜张 校

视网膜神经节细胞:结构和中枢投射

所有自眼到大脑的信息都是由视网膜视神经节细胞的轴突所传递的。在哺乳类,大约有 20 种不同类型的神经节细胞,各自传导变化着的视觉图象的不同特征。不同型细胞投射到脑的不同区域。猫、灵长类和兔是这一问题最好的研究对象,也是本文的焦点。

在猫,大约有 45% 的神经节细胞属于一群形态学上称为 β 细胞而功能上称为 X 细胞的细胞。这群细胞由两种类型组成:一种是给光-中心 X 细胞,它们的树突位于内网状层的内侧(IPL);另一种是撤光-中心 X 细胞,它们的树突在内网状层的外侧分支。这两种细胞形成一对协调的系统:当照射在细胞感受野中心的光增强时引起给光-中心细胞放电频率增加,却引起撤光-中心细胞放电频率减少,而当光减弱时引起相反的反应。神经放电在高的发放频率比低的有更高的信息量,这一对细胞以差分的(推挽)方式活动,从而以相同的敏感性来编码两个方向的对比变化。

每种类型的 X 细胞都可在整个视网膜内发现。每种相同类型的细胞其树突野在整个视网膜内形成近似有序的阵列。两种 X 细胞在视觉分辨率最强的区域(中央区)都高度密集。在这一部位它们都有最小的感受野。远离中央区时,这些细胞空间密度的减小可以近似地被其树突野范围扩大补偿,以致虽然视网膜越至周边重叠越少,但对视网膜的覆盖近似地保持恒定。两种类型的细胞都投射到外膝体的 A 层,也有一些投射到外膝体的其他层、顶盖前区和上丘。X 细胞是猫的视网膜中数量最多的一群神经节细胞,有最小的树突野。这些性质提示,它们设定了空间视锐度的阈值,皮层切除研究支持这一观点。尽管如此,从严格的观点看,我们对 X 细胞的功能的认识还是初步的、不完善的。

与 X 细胞一起投射到外膝核 A 层的是另一种紧密匹配的给-撤光型细胞对,它们在形态上为 α 细胞而在功能上为 Y 细胞。虽然 Y 细胞的空间密度仅为 X 细胞的十分之一,但 Y 细胞的树突野面积在视网膜任何偏心部位都要大 10 倍左右。所以 Y 细胞树突在视网膜的分布和 X 细胞一样广泛而完全。Y 细胞的树突在内网状层的分布有点和同型 X 细胞相对应。然而,与 X 细胞不同,同型 Y 细胞可能通过缝隙连接而相互联系。X 细胞和 Y 细胞功能上的区别主要在于感受野的大小和对视觉刺激的动态反应。除了投射到外膝核的 A 层外,所有 Y 细胞还投射到层间的内侧核团和上丘。X 细胞和 Y 细胞形成了从视网膜向外膝核 A 层的整个输入,而四种类型的细胞发出信号,在传递至纹状皮层时基本上是保持分离的,形成其主要的丘脑输入。有证据提示 Y 细胞在形状辨别中起作用,但我们并不真正理解它们起什么作用,也不了解其信号和 X 细胞的信号间的相互作用对视皮层的功能是否具有关键的意义。

在灵长类,约 70%~80% 的神经节细胞所属的一群在形态学上叫侏儒细胞,而在功能上叫紧张性细胞。另有 10% 在形态上为伞状细胞,而在功能上叫位相型细胞。根据它们树突分层的深度和范围,有两群伞状细胞和两种侏儒细胞,就像猫的 X 细胞和 Y 细胞一样。猫的给光-中心 X 细胞和给光-中心 Y 细胞树突相互混杂。然而与猫不同,灵长类的四类细胞终止于各自不同的区域,把内网状层分成四个近似相等的亚区。两种伞型细胞占据中间的一对亚区,以此在内网状层中形成了一种功能上的边界,把处理光强增加的部位(内部)和光强减弱的部位(外部)分离开来。侏儒细胞类中有一群终止在内网状层最内区,而另一群终止在最外区。

猫的大部分 X 细胞和 Y 细胞的一般性质也适用于灵长类的侏儒细胞和伞状细胞。除靠近中央凹的地区有别的因素干扰外,伞状神经节细胞树突野的面积约 10 倍于侏儒型神经节细胞。然而,猫和猴视网膜有一主要的量的区别:猴的神经节细胞比猫的多 10 倍,虽然两种动物神经节细胞的树突野对视网膜的覆盖总量大致相等。其结果是,伞状细胞树突野的面积大约是猫 α 细胞的十分之一,从而使它们和猫的 β 细胞的树突野范围相似。所有这些细胞

在形态上是相似的，但其大小和它在视网膜的不同偏心部位对它有很大影响，因此，在一给定的视网膜偏心部位，灵长类伞状细胞的形态和猫的β细胞相似。

关于猫和灵长类在细胞类型水平的种间同源性当前有两种观点。一种认为，因为它们的对比敏感度相似，猫的X细胞(β细胞)和猴的位相性细胞(伞状细胞)是同源的。根据这种观点，α细胞在灵长类没有对应的细胞，而侏儒型神经节细胞在猫中没有对应的细胞。我本人不太强调这一特性的重要性，而是支持第二种观点，即灵长类的侏儒细胞与伞状神经节细胞分别与猫的β细胞和α细胞同源。

灵长类的神经节细胞似乎只投射到外膝核的小细胞层，它们组成了视网膜向这一区域的主要的(但不是全部)的投射，伞状细胞除极少数投射到上丘外几乎全部投射到外膝核的大细胞层，它们组成了视网膜向这些层的主要的(但不是全部)投射(投射到小细胞层的细胞最近被称作P细胞，而投射到大细胞层的细胞被称作M细胞。这一术语也用于指侏儒型和伞状神经节细胞的特性，好像它们是向这些层的唯一的视网膜输入，这似乎在概念上有点不清)。

在灵长类，就目前所知，很少有神经节细胞的轴突分支投射到一个以上的中枢区域。这样，外膝核接受一些神经细胞的输入，上丘接受另一些细胞的输入，而顶盖前区接受第三群细胞的输入。小细胞层除接受侏儒神经节细胞的输入外，也接受双层性细胞(这种细胞可能在编码颜色信息中起作用)以及有很大树突野的细胞的输入。若干不同类型的细胞，包括一些随视网膜的偏心度树突野少有变化的细胞，投射到灵长类的上丘。

和猫α细胞类似的神经节细胞在哺乳动物中普遍存在，但关于猫的β细胞的情形不太肯定。考虑到它们的树突野的面积约为α细胞的十分之一，以及眼的大小所设定的视觉空间分辨率在光学上的限制，某种程度上对小的眼睛仅具有限的作用，大多数啮齿动物就是这样的情况。

在哺乳动物视网膜发现的其他约16种神经节细胞怎样呢？不考虑颜色编码细胞的话，它们总共组成猫的所有神经节细胞的一半左右，灵长类的约十分之一；在这两种动物中的任一种，它们的数目达100 000个左右。如暂且不考虑给-撤光方向选择性细胞，则兔可能也有相同数目的细胞。

方向选择性细胞对物体的运动方向起反应，而与它的对比无关。兔，可能还有其他物种，其给-撤光方向选择性细胞由四类细胞组成，每一类都有一最佳方向，这一方向与眼直肌收缩引起眼球的旋转的方向相应。与之不同，给光方向选择性细胞由三类组成，每一类都有一最佳方向，相应于刺激任一侧耳的三个半规管中的一个的头运动方向。在猫、兔和其他种动物中，有一些细胞对出现在它们感受野的任何对比起反应，另一些细胞对其感受野中缺乏空间对比起反应。还有一些细胞有中心-周围感受野组构；另一些细胞有很大的感受野，可能在夜视觉中起特殊作用。在任何种动物均有一些和上述各型没有共同特性和功能的细胞(有时也用W细胞统称这些细胞而模糊了它们的区别，最好不用；当用γ细胞来描述形态上和α细胞、β细胞有区别的细胞时也有同样的情况)。

在不同的哺乳动物，投射到共同区域的细胞有显著的相似性。例如，猫投射到视觉附属系统的背内侧核的神经节细胞几乎和兔投射到相同部位的细胞不能区分。汇集的资料提示，在细胞类型水平上有高度的进化保守性，这表现在功能特性、形态、中枢投射上，也可能表现在视网膜回路上。

在哺乳动物视网膜间确实存在差异的是各群细胞的数目。以猫为参照，灵长类动物视网膜特征是：类β型细胞(侏儒型)、类α型细胞(伞状细胞)、可能也有一些特异的颜色编码细胞，它们的数目显著增多，而在兔视网膜则是给-撤光方向选择性细胞明显增多。

参考文献

Amthor FR, Takahashi ES, Oyster CW (1989): Morphologies of rabbit retinal ganglion cells with complex receptive fields. *J Comp Neurol* 280:97 - 121

Rodieck RW (1988): The primate retina. In: *Comparative Primate Biology, vol. IV: Neurosciences*, HD Steklis, ed, pp 203 - 278. New York: Alan R Liss

Wässle H (1982): Morphological types and central projections of ganglion cells in the cat retina. In: *Progress in Retinal Research*, N Osbourne, G Chader, eds, pp 125 - 152. Oxford: Pergamon Press

Watanabe M, Rodieck RW (1989): Parasol and midget ganglion cells of the primate retina. *J Comp Neurol* 289:434 - 454

R. W. Rodieck

许红平 译 杨雄里 校

孤独症

孤独症是一种严重异常发生的行为障碍，它不伴有可证实的神经病学体征、一致的神经病理学、代谢紊乱或遗传标记。一万名儿童中有4～20人患此病，约80%的患儿智力发育迟缓。发病通常在出生后头30个月内。大部分病人遗留下严重的残疾，他们一生都需要监护护理，本病无特殊治疗。

这种行为综合征是独特的，包括特异的失调紊乱，如社会关系、交际、语言、对事物的反应、感觉调制以及能动性。完整的综合征通常在5岁前出现。在大龄儿童及青少年期间，临床表现可有变化，一些病人主要是继续表现为孤独、内向，其他病人则发育更加迟缓，少数较严重的功能障碍发展为精神分裂样性格障碍，更罕见的是精神分裂症。与人们和事物有关的失调紊乱包括情绪冷淡、缺乏眼神、漠不关心、刻板地排列玩具而不知其功能、对环境及习惯变化不能忍受，以及充满想象力游戏的缺乏。交往和语言障碍包括言语和非言语表达目的的缺乏、语言学习的严重延迟以及异常的语言如模仿言语的延迟和代词颠倒。感觉调制障碍包括所有的感觉通道，调制错误表现为对感觉刺激的反应过弱和过强。后者常伴有寻找及引起感觉传入的趋势，比如全神注视旋转物体。某些能动性障碍(如手震颤)可以通过本体感觉和运动感觉的通道提供这样的传入。在2～4岁孤独症患儿中，感觉调制和能动性障碍的发生尽管不是独有的，但仍占主要地位。在5岁之前，可观察到感觉调制和能动性障碍几乎同与人相处和处理事物的障碍概率一样。最近行为方面的研究证明，感觉调制障碍与相处障碍程度明显相关，提示孤独症患者具有一种重要的感觉-注意功能异常。

这种综合征的特征提示存在一种病理生理学机制。然而，许多病因触及或重复这样的机制，它们被认为与孤独症患者在产前、产期及新生儿时的许多条件有关，一般认为可能损害了胎儿或新生儿的大脑功能。这种情况约占所有病例的1/4。尽管从家族研究中的一些迹象提示这与一种遗传成分的亚群有关，但其余的病例中还未找出可能的病因学因素。虽然发现约30%的病例血液中血清素的升高尚无法解释，但生化研究仍未揭示任何一致的神经调质或神经递质异常。

神经生理和临床研究有两个总方向：一是强调语言和认知能力的障碍；另一个是强调感觉调制和能动性的障碍。

皮层活动的神经生理研究与孤独症患者语言和交际障碍有关。此研究包括脑电图研究、神经影象及事件相关动作电位的研究。大脑半球的侧向化和非侧向化两种现象都被研究过，由于孤独症患者有语言障碍，所以已考虑到了大脑半球侧向化障碍的可能性。在清醒(没有和有任务时)和睡眠时的一些定量脑电图研究提示了大脑侧向化的异常形式。孤独症患者不能理解对社会交际颇为重要的诗体学言语特征，从而提示其大脑右半球的功能障碍。语言学习严重的延迟及异常也提示了颞叶特异的病理生理和中脑边缘皮层及有关新纹状体结构的功能障碍。

皮层下中枢加工过程的不恰当感觉传入调制将像信息在皮层加工过程中一样损害了它的价值。因此皮层下活动的神经生理研究与孤独症患者的感觉调制障碍有关，这些研究包括自主的、前庭的和脑干的听觉诱发反应研究。自主反应研究集中于迷走神经及其在脑干起源介导的心血管和呼吸反应的调节。有人提出孤独症患儿心率易变性增高可能反映网状结构对不明显刺激的反应。实际上，在孤独症患者的刻板行为中，心率易变性增高最明显，它与对运动性功能障碍的自主反应性的调制障碍有关系。不能使自主反应和增强的血管反应习惯于视觉刺激意味着不能对新奇刺激作出处理以及对超负荷感觉反应减弱。因此，异常的自主反应与感觉调制障碍有关，尤其对感觉刺激的过度反应，这样导致外周血流和心率也升高。自主反应的增强可以反映出不能控制或过滤掉微细感觉刺激，并由此损害了适当选择性注意。前庭反应研究已证实了异常的视觉-前庭觉相互作用、延长的时间常数及继发的眼球震颤减少。有人提出用关于前庭功能的多突触脑干通路中的前庭适应异常和过度反响影响来解释这些发现。前庭和自主反应都能把孤独症患者从对照人群中区别出来。另一方面，脑干听觉诱发反应的研究还不能为脑干假说所支持：因为仅在少数孤独症患儿中发现脑干传导时间延长。前庭和自主反应可能都涉及了脑干内广泛分布相互连接的神经元区域。孤独症行为综合征的机制可能与系统功能障碍有关，而不是特定神经元群的病理学变化。脑干听觉诱发反应是脑干神经元亚群的反应。有人提出那些脑干传导时间的确延长的孤独症患者可能有脑干的神经病理学改变，即复制或激活了由前庭和自主性异常所反映的系统功能障碍。

通过神经病理学和神经影象的研究,新的研究进展已很显著。通过应用无间隙全脑连续切片,一组研究者报道了在两名孤独症患者脑中,位于杏仁核、海马和相关边缘区域内由于增生而致密堆集的细胞和其他组织病理学变化,以及在小脑广泛区域颗粒细胞和浦肯野细胞的普遍减少。另一个独立研究在四只脑中重复了上述小脑的发现。

大量的神经影象技术已应用到孤独症的研究。计算机X线断层成象术(CT)的大脑扫描研究相继发现一些孤独症患者的脑室增大,另一些患者则没有,从而提示 某些病例存在结构性脑疾病,而另一些病例则无。最近已重复的CT研究也发现孤独症患者的尾核密度减少,但是这个发现没有能够在核磁共振影象(MRI)研究中得到重复。在其他的MRI研究中,有报道说脑干、小脑半球和小脑蚓的大小减小。然而最近,在最好的对照条件下,重复这些发现并没有成功。一般而言,这些后来的MRI结果与那些应用最精细的测量技术和实验者对照的CT研究,两者是一致的;目前没有发现仅与孤独症有关的结构上的放射学异常。功能性神经影象研究已有人进行尝试,应用透颅多普勒超声波检查的初步研究发现,一小群孤独症患者在受到听觉刺激时其左侧中脑动脉血流减少。一些用正电子发射的X线断层照相术(PET)的研究测定了脑的广泛区域。对大脑、小脑或皮层下区域的PET扫描显示,孤独症患者与对照者并无差别。一研究发现,将孤独症患者作为一组与正常对照组相比,其额顶联系明显减少及皮层下-皮层联系更低。这种独特的方法学处理对组内差异无能为力,其实后者也没有什么重要意义,例如孤独症患者中增加的异质性。

过去几年,其他研究集中于事件相关电位,尤其是P300成分。P300在孤独症患者中比对照组更小,这一早期发现已被证实。这个发现的意义还不很清楚,因为多数研究在非测试或通常条件下并不能够分析P300的幅度。那些能显示这些数据的研究表明,在背景及目标条件的P300幅度都可能较小,从而将此发现解释为孤独症患者的认知(信息处理)缺陷还令人怀疑。

过去几年已完成的其他研究论述了孤独症的流行和与之有联系的相关染色体的疾患。早期4∶10 000的流行估计已被高达20∶10 000的估计代替,这是因为改进后的诊断标准允许包括更轻微变异表现的孤独综合征。人们本来对于孤独症与脆性X综合征间的相关性有很大兴趣,但经过细心的重复性研究发现,孤独症同许多其他相关疾病和综合征间的相关性并不很大(0%~16%)。

早期曾观察到约30%的孤独症患者的全血5-羟色胺增加,因此促发了引导性研究,苯氟胺(一种间接的5-羟色胺激动剂)激发的催乳素释放以及血小板5-羟色胺受体测量的评估都提示,在一小群孤独症患者中,其中枢5-羟色胺能的反应性降低。苯氟胺最初被计划用来治疗孤独症,但最近众多研究已显示它没有什么治疗价值。

为了试图使皮层和皮层下神经生理功能障碍的临床和实验证据能统一,有人提出,感觉调制和能动性的障碍反映了其病理生理机制,而其他异常行为可被理解为异常感觉传入的后果。它说明神经生理学功能障碍与脑干和间脑中一连串神经元相互作用的环路有关,这些环路有益于感觉传入调制。同一系统的某些环路调节感觉传入反应的运动传出。来自这些结构嘴侧的投影包括那些至海马、边缘皮层、新纹状体和顶叶皮层的部分。顶叶结构影响情绪意义刺激的注意方向,它也整合那些来自皮层和丘脑中枢的感觉传入与边缘和网状传入间的联系。而传出是到那些对情绪意义刺激的运动反应有关的区域。孤独症患儿患有定向注意的异常,而且不能维持运动反应,如对社会相关刺激的眼神表达。他们的情绪、认知和语言缺陷提示不能进行情绪控制,这是一种来自背侧顶额结构的功能。脑干和间脑中枢嘴侧投射到端脑结构,而后者反过来调节脑干和间脑功能。在这种模式中,孤独症的病理神经生理学的功能障碍中关于嘴侧和尾侧定向序列的假说合并起来,从而可把孤独症病因解释为,涉及脑干和有关间脑行为系统的系统功能障碍以及这种功能障碍对于已选择好的能详尽说明和调制低级中枢活动的高级神经结构的影响。这种模式暗示孤独症是一种神经生理学疾病,此病假设的机制位于感觉和信息处理间的界面上,而且此机制涉及定向注意的功能障碍。

参考文献

McBride PA, et al. (1989): Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46:213-221

Ornitz EM (1987): Neurophysiologic studies of infantile autism. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, Cohen DJ, Donnellan AM, eds. New York: John Wiley & Sons

Ornitz EM (1988): Autism: A disorder of directed attention. *Brain Dysf* 1:309-322

Ornitz EM (1989): Autism. In: *Handbook of Child*

Psychiatric Diagnosis, Last CG, Hersen M, eds. New York; John Wiley & Sons

Ornitz EM (1989): Autism at the interface between sensory and information processing. In: *Autism: Nature, Diagnosis and Treatment*, Dawson G, ed. New York: Guilford Publications

Edward M. Ornitz
张 勇 译 路长林 校

轴质转运机制

在《神经科学百科全书》中登出"轴浆转运"一文以来,新的研究进一步加深了我们对其机制的了解。通过视频显微镜,可以在巨大纤维的轴质中观察到快速转运颗粒(膜界细胞器, membrane bound organelle, MBO),这种颗粒已被认为是转运所必需的另一些蛋白质成分。通常认为细胞骨架作为一种慢成分(SCa)在神经纤维中是缓慢流动的,但是新的研究证实它是固定不动的,只有可溶性细胞骨架亚单位构成了慢速转运的团流,这些研究进一步支持这样一种概念,即快速和慢速转运是基于同一个机制上的。为了说明起见,本文将分别阐述快速转运和慢速转运,然后讨论关于转运的一元假说的本质。

快速转运

借助 Robert Allen 的图象增强对比-差异干扰对比技术(Allen's technique of video-enhanced contrast differential interference contrast, AVEC-DIC),显微镜可以观察到在巨大轴突的胞质中含有大小不一的突触囊泡颗粒,它们与标记蛋白质、神经递质以及神经递质相关成分以相同速率快速地移动。MBO 移动的通路在电子显微镜下确定为微管,它们既可按照顺行性方向,也可按照逆行性方向恒定地移动。MBO 可以在同一微管中没有冲撞地、似乎按各自的通路进行转运。它们的移动需要依赖三磷酸腺苷(ATP),这一点证实了如下的早期研究:被标记的蛋白质和神经递质的快速轴质转运需要依赖有氧代谢提供 ATP。当 ATP 生成障碍时,转运很快停止下来,而随着有氧代谢的恢复,转运随之继续进行。当移走 ATP 时,用 AVEC-DIC 显微镜观察到颗粒转运也停止下来,一旦重新供给 ATP,颗粒的转运就继续进行。

考虑到微管在维持转运中的重要作用以及转运过程中需要 ATP,因此提出了运输细丝的假说。此假说模式认为 ATP 是被与微管侧臂相接的 Ca-Mg ATP 酶所利用,它周期性地吸附到各种被转运物质的载体上,然后驱动它们沿着微管移动(图 1)。用 AVEC-DIC 显微镜观察,发现一种为顺行性转运所必需的蛋白质,称为驱动蛋白(kinesin)。驱动蛋白是一个四聚体,由两条重链和两条轻链组成,它们排列成长杆状,且它的头尾两端呈球形。驱动蛋白吸附到 MBO 和微管上,并给予 ATP 酶活性,使驱动蛋白发挥转运动力的作用(图 2)。颗粒沿着微管朝着"+"方向移动而远离胞体(即顺行性转运)。由驱动蛋白所激活的 ATP 酶的抑制剂,如钒酸盐和 5′-腺苷酰亚胺二磷酸(AMP-PNP),以及在 Mg^{2+} 缺乏的情况下的 ATP 均可引起转运的阻断。作为周期性活动过程的一部分,ATP 的作用是将驱动蛋白从微管上离解下来:驱动蛋白结合到细胞器和微管,ATP 将驱动蛋白从正移动着颗粒的微管上离解下来,ATP 的水解则可使驱动蛋白重新结合到微管上;ATP 再形成,则再次将驱动蛋白从微管上离解下来,如此循环反复。逆行性转运需要另外一种蛋白质,称为胞质动力蛋白(cytoplasmic dynein, MAP1C)。胞质动力蛋白由两个大亚单位头状结构组成,且几组较小的亚单位围绕着几条多肽链将它们连接起来。这些头状结构被认为是与所转运的细胞器和微管相连接(图 2),且以驱动蛋白相似的方式来发挥移动效应。在"-"方向上移动,即朝向胞体移动。

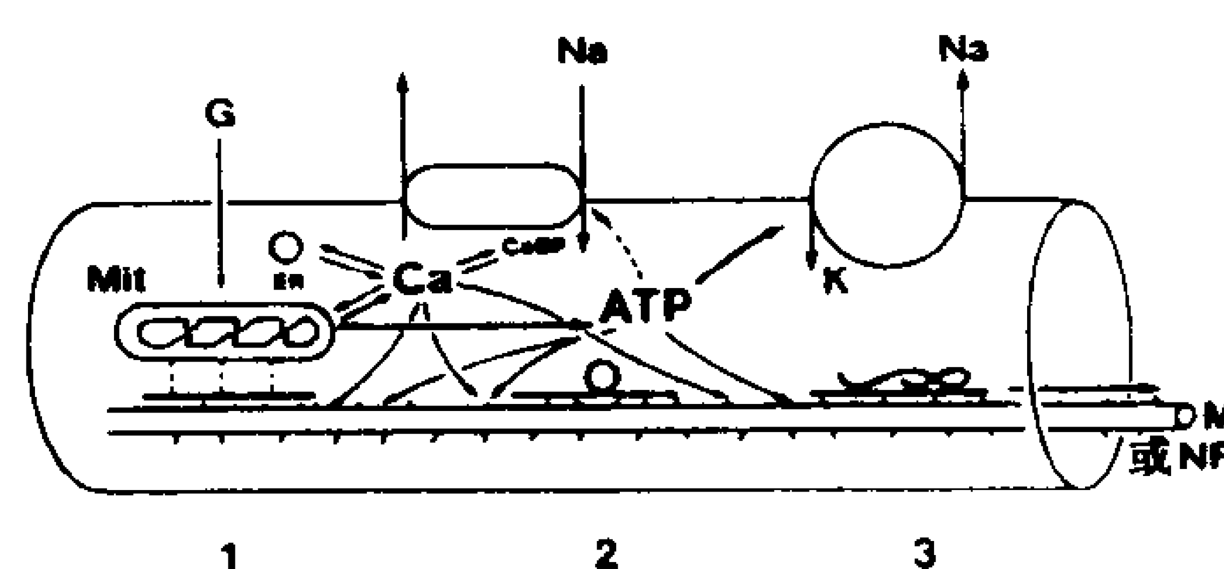


图 1 运输细丝模式。葡萄糖(G)进入纤维,在线粒体(Mit)经过糖酵解和氧化磷酸化产生 ATP,提供能量给钠泵用来转运。图中细丝(黑杆所示)为载体,它们连接和运载着各种转运成分沿着微管移动。这些转运成分包括,用虚线暂时连接在载体上的线粒体(1)、囊泡(2)以及可溶性蛋白质(3),后者显示为一种折叠性球形蛋白质。轴质中的钙离子(Ca)由钙结合蛋白(CaBP)、内质网(ER)以及钙泵调整到最适浓度。低于 μmol 浓度的钙离子能激活钙调蛋白和 ATP 酶,以 ATP 作为能源去移动运输细丝。

另有一组微管侧臂进行逆行性转运。

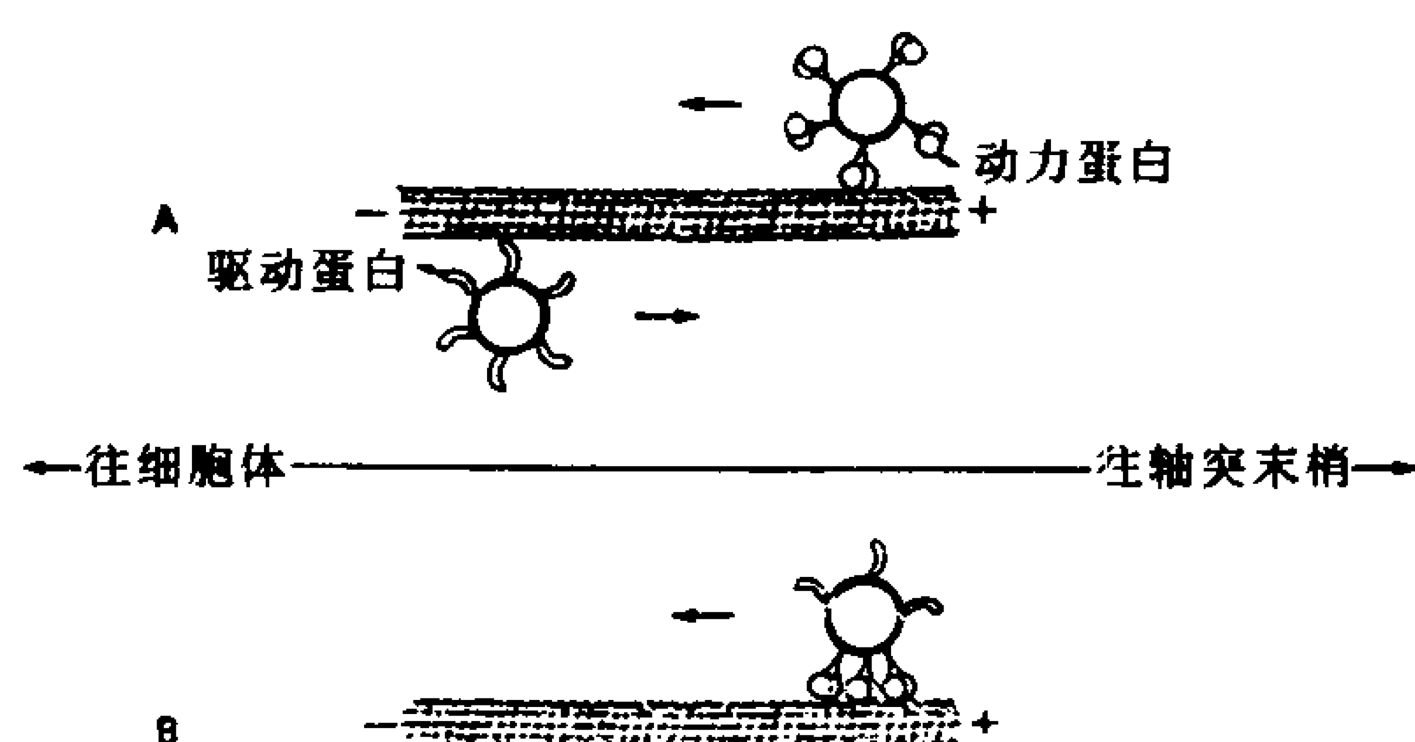


图 2 轴突转运模式。图中显示 MBO 沿着微管移动，朝向"－"端即胞核方向，朝向"＋"端即轴突末梢方向。(A)中所示两个囊泡，每个囊泡在微管表面上的不同移位。(B)中所示动力蛋白(MAP1C)和驱动蛋连接在囊泡上，但仅有动力蛋白被激活。

当膜性细胞器沿着微管快速转运时，它们的形状呈泪滴样，前端变平。这一图景提示，产生动力的蛋白质沿着微管将它们"带着走"，同时很可能伴有一些周期性动力联系，提供足够的能量去推动较大结构通过粘稠的细胞质。

驱动蛋白和胞质动力蛋白的动力均可驱动 MBO 和其他结构沿着不同的微管或同一微管中不同的通路移动。或者，驱动蛋白和动力蛋白均可吸附到同一种颗粒上，其运动方向由能激活这一种或别的一种动力的某些其他因素决定。基于此，神经中断处和神经末梢处的成分得以回转(图 3)。最近有关驱动蛋白和动力蛋白的基因研究揭示了一个更为复杂的图景。每一种动力通过能决定移动方向的一些其他因素，都可以顺行性或逆行性移动颗粒。

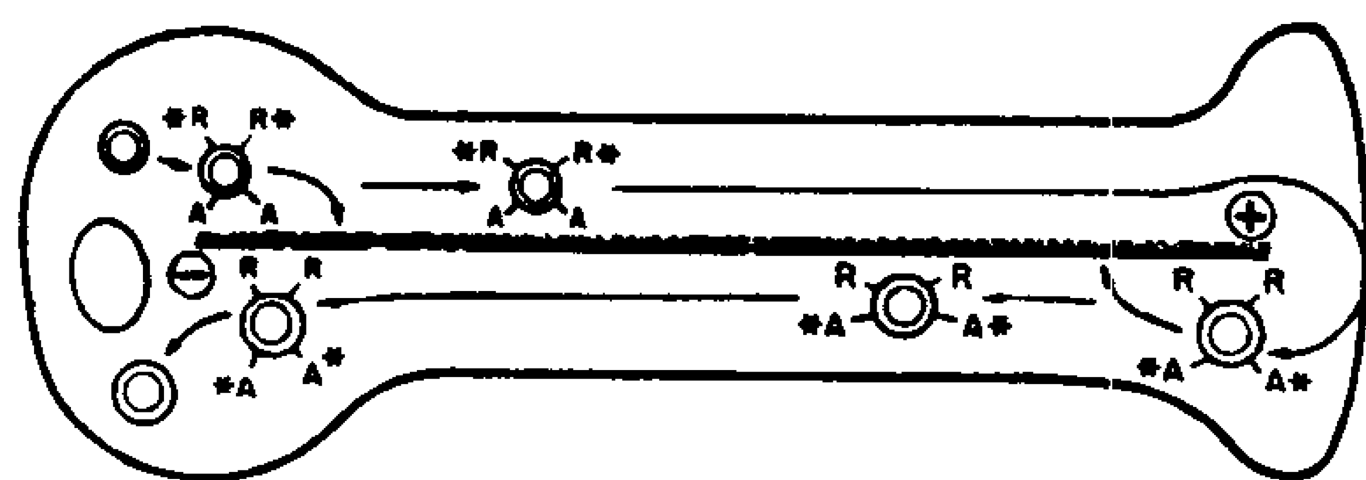


图 3 可移动性蛋白质的再循环和分类的假设图解。在胞体内细胞器结合到顺行性转运动力(A)(驱动蛋白)上，且被转运到神经末梢。在神经末梢处，顺行性动力(A)失活成为(A*)，处于失活状态的逆行性动力(R*)激活成为(R)，且携带细胞器返回胞体。

慢速转运

许多标记蛋白质以各种缓慢的和中等的速率在神经轴突中被转运，SCa 中大多数蛋白质转运速率大约为 1mm/d。SCa 的组成大部分为波状扩散的神经细丝蛋白(NFP)和微管蛋白，与细胞骨架的更新紧密相关。依据细胞骨架结构学说，细胞骨架的微管和神经细丝在胞体组装，并作为相互间连接的基质的一部分被转运到神经末梢处，然后降解。SCa 沿着神经流动的速率随距离的增加可减少 50%，而且这种流动随着时间向外扩播。这些观察与细胞结构假说的预期结果相矛盾。

当神经轴突全长间隔地被压缩成串珠样结构时，可观察到另外一种结果，它不同于细胞骨架蛋白在胞体组装成线状有组织的细胞器的看法。在缩窄处，细胞骨架的细胞器如同轴质液被压缩，可溶性成分被挤压入相邻的膨大区。在为放射自显影所制备含有串珠状标记 SCa 蛋白质的纤维中，发现在缩窄处几乎没有放射活性颗粒(图 4)。这说明了标记 NFP 和微管蛋白以可溶性形式存在，这些结果与其他生化研究所表明的神经纤维中微管和神经细丝是固定不动的结果相一致。



图 4 含流动 SCa 的串珠样纤维的放射自显影图。可见缩窄处几乎没有放射活性颗粒。在压缩成串珠的过程中轴浆液和可溶性蛋白质被挤进膨大区，此区显示较高密度的标记。

把微管阻滞剂加入培养 PC12 细胞和背根神经节(DRG)神经元的生长锥末梢可阻滞它们的轴突延长，表明微管在纤维中是固定不动的。用 AVEC-DIC 显微镜观察到生长锥中微管的延长，说明了微管蛋白亚单位池在末梢处起到组装微管的作用。将标有 X-罗丹明的微管蛋白注入 PC12 神经元胞体中，借助荧光的扩展可观察它在神经轴突中的转运。用低水平激光照射神经轴突狭窄区，以便不可逆地漂白此处的 X-罗丹明，而又不损害微管，可观察到漂白区固定不动，但是微管蛋白转运超出漂白区，在延长的轴突末梢中起到组装微管的作用(图 5)。

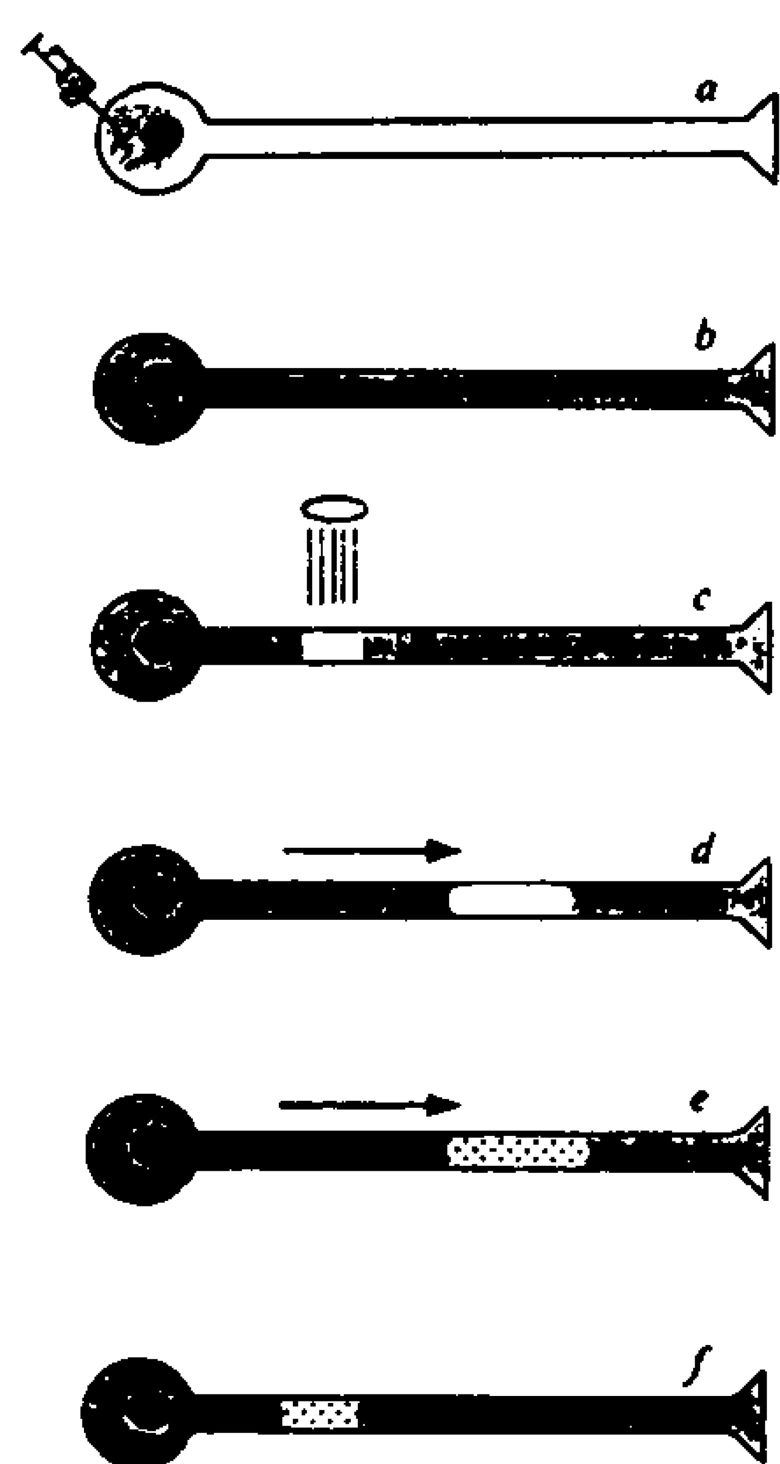


图 5 显示微管固定不动的图解。a. 将标有荧光的细胞骨架多聚体亚单位注入核周质。b. 间隔一段时间后，标记的亚单位掺入到整个轴突的多聚体中。c. 在含有荧光的整列细胞骨架上，用激光漂白的一处及其数小时后的变化，结果有三种可能。d. 如果细胞骨架多聚体向轴突末梢移动，则漂白处将朝轴突远端移位。e. 如果多聚体在轴质里既发生移位，又将漂白了的亚单位与含有荧光的亚单位进行交换，那么漂白处在移位的同时恢复荧光。f. 如果亚单位仅进行交换但不移位，那么漂白处虽无移位但恢复荧光。

一元假说

如果认为固定不动的细胞骨架伴有 SCa 中微管蛋白和 NFP 的亚单位流动，那么这些成分和其他成分的慢速转运可以在一元假说中得到解释。这一假说认为，细胞骨架的亚单位和其他慢速转运成分结合到转运载体上。不像快速转运成分那样，通常是一直结合在载体上被载送到末梢处，慢速转运成分起初结合在载体上，而以后沿着神经纤维全长逐渐脱落离开载体依次通过其他结构进行转送（图 6）。不同的脱落动力学导致各种缓慢和中等的转运速率，而何种载体参与转运则是一个关键性因素。在 MBO 和其他较大结构与微管之间，除了横桥以外没有发现插入细丝。然而，转运小分子结构是需要某种载体去桥接相距较远的动力。MBO 可能作为载体，在其表面结合小分子物质。与此类似，已看到培养神经元轴突中携带有“团块状”膜性曲张体或小泡，其中含有微管蛋白和神经细丝的三联体蛋白。同样令人有兴趣去思索的是，驱动蛋白和胞质动力蛋白的轻链区本身是转运小分子物质的载体，又是 MBO 和其他较大结构的动力的组成部分。

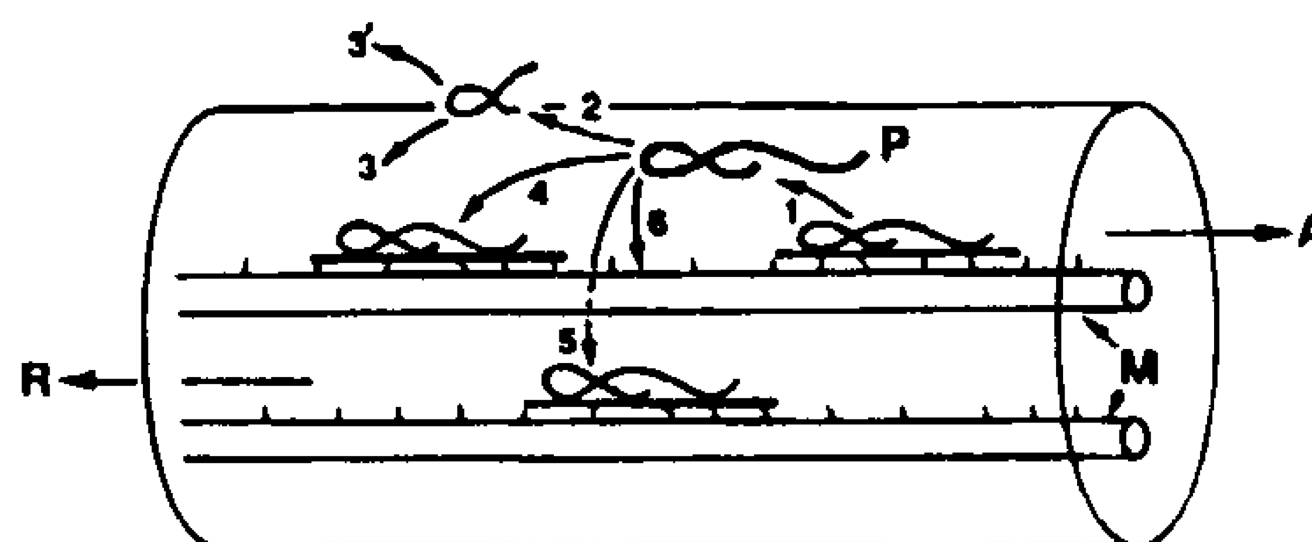


图 6 一元假说。从转运机构脱落下来的成分进入胞质池（P），早期脱落的视为慢速转运。图中：（1）脱落，（2）插入胞膜，（3）从胞膜上重新返回或（3）'丢失，（4）回到转运机构进行顺行性转运（A）或（5）经历逆行性转运（R）和（6）在微管（M）中（或在神经细丝中，图中未显示）更新。

亚单位在轴突结构中的流动和更新的这种概念引发了许多令人感兴趣的问题。除了弄清载体的本质之外，什么因素制约转运成分从载体的脱落？各种成分驱动到它们的靶位，中途的插入，而后的脱落是通过怎样的途径？在纤维和胞体之间存在什么调节信号控制着末梢处所需成分供给的合成程序？回答这些问题将对转运机制有一个更完善的了解。

参考文献

Bamburg JR, Bray D, Chapman K (1986): Assembly of microtubules at the tip of growing axons. *Nature* 321:788 – 790

Hirokawa N (1991): Molecular architecture and dynannes of the neuronal cytoskeleton. In: *The Neuronal Cytoskeleton*. Burgoyne, RD, ed. New York: Wiley-Liss. 5 – 74.

Hollenbeck PJ (1990): Cytoskeleton on the move. *Nature* 343:408 – 409.

Lim S-S, Edson K, Letourneau P, Borisy G (1990): A test of microtubule translocation during neurite clongation. *Journal of Cell Biology* 99:998 – 999

Malik F, Vale R (1990): A new direction for kinesin. *Nature* 347:713 – 714

Nixon RA (1991): Axonal transport of cytoskeletal proteins. In: *The Neuronal Cytoskeleton*, Burgoyne, R, ed. New York: Wiley-Liss, 283 – 307.

Ochs S, Jersild Jr RA, Li J-M (1989): Slow transport of freely movable cytoskeletal components shown by beading partition of nerve fibers. *Neuroscience* 33:

421 - 430

Sheetz MP, Steuer ER, Schroer TA (1989): The mechanism and regulation of fast axonal transport. *Trends in Neuroscience* 12:474 - 478

Vale RD (1987): Intracellular transport using microtubulebased motors. *Annual Review of Biology* 3: 347 - 378

Vallee RB, Shpetner HS and Paschal BM (1989): The role of dynein in retrograde axonal transport. *Trends in Neuroscience* 12:66 - 70

Watson DF, Hoffman PN, Fittro KP, Griffin JW (1989): Neurofilament and tubulin transport slows along the course of mature motor axons. *Brain Research* 477:225 - 232

Sidney Ochs

周先举　译　端木肇夏　校

星形细胞的部位特异性

星形细胞在数目上占了胶质细胞的 50% 或更多,并占据了脑体积的 50%,是胶质细胞中的一个主要亚群。胶质纤维酸蛋白(GFAP)这种独特的中间丝可用以将星形细胞从所有其他胶质成分中区分开。以前认为星形细胞是中枢神经系统的支持细胞,现在则知道它们还有很多专门的功能,如缓冲细胞外离子浓度和 pH,摄取和(或)合成多种神经递质,产生一些营养因子等。星形细胞可根据形态学分为纤维型(1 型)和原生质型(2 型),现在这两类可按细胞系和细胞表面标志物表达来区分。在大鼠,1 型星形细胞在胎龄 16d 开始出现,主要分布于白质。相反,2 型星形细胞直到出生后第 2 星期才出现,并主要存在于灰质。最近的一些研究结果显示星形细胞具有部位特异性,并提示可能存在很多亚型。这些亚型可根据以下特征确定:(1) 特异胞内蛋白和肽的表达;(2) 特异细胞表面蛋白,包括神经递质和神经肽受体和摄取系统的表达;(3) 与神经元的相互作用。这些相互作用可能由某些细胞表面糖蛋白介导,反映了星形细胞在中枢神经系统的特异定位,可能还影响星形细胞的形态,比如放射状排列的星形细胞(Bergman 胶质)只在小脑中发现。

组织培养研究

由于组织培养方法学上的进步,现在可以从特定脑区制备得到纯度高达 99% 的星形细胞培养。因为有关星形细胞部位特异性的多数结果是由分析这些培养得来的,所以分析这些结果时必须对可能存在的问题给予考虑,以防止误解。总的来说,培养细胞中发现的生化特性是得到在体研究证实的,但我们必须始终注意组织培养过程本身启动或终止一些特异生化过程的可能性。

从两方面讲星形细胞培养的纯度问题很重要。第一,如果制备过程中没有采取某些步骤,则培养可能被其他胶质细胞(少突胶质和小胶质)和非神经细胞(如成纤维细胞)污染。这些污染细胞可通过特异细胞标志物的免疫染色检出,但这些检测并不总是进行的。因为污染细胞本身表达要研究的生化过程或者它们释放一些因子启动或终止这些表达,所以它们可能干扰实验结果。第二,即使纯度超过 99% 的星形细胞(GFAP 阳性)培养也可能是 1 型和 2 型星形细胞的混合物。2 型星形细胞可通过细胞表面标志物 A2B5 的表达检测出来。与 1 型细胞相比,它们来源于不同的祖细胞系。这些事实提示两种类型的星形细胞在生化表现上可能具有相当的异质性。因此,描述星形细胞培养的特性时应确定其中 1 型和 2 型细胞的比例。

两个更一般的考虑是生化分析前细胞培养的时间和用于制备细胞的动物的年龄。两种因素都对实验结果有明显影响。最后,培养条件总是有可能使一个特定亚群的星形细胞得到挑选。

星形细胞的细胞内成分

从五个不同脑区制备星形细胞,对它们进行可溶性蛋白质的二维凝胶分析,未发现不同。因而,这些在总可溶性蛋白质中至少占到 1% 的可溶性蛋白在所有胶质细胞中基本是一样的。与此相似,也未发现包括天冬氨酸、谷氨酸、γ-氨基丁酸(GABA)、β-丙氨酸和牛磺酸在内的氨基酸含量的差异。明显不同的是,培养基中的蛋白质类型却有很大变化。这些分泌蛋白可能是主动分泌的或细胞表面蛋白更新引起的,也可能仅仅是细胞死亡的结果。尽管如此,这些结果还是为某些种类的星形细胞蛋白的部位特异性提供了一些证据。

一些实验室最近的工作表明,星形细胞表达的神经肽的种类和数量具有部位差异。甲硫脑啡肽前体-脑啡肽原的信使核糖核酸(mRNA)在所有星形细胞中均有表达,下丘脑中最高,海马其次,纹状体、皮层和小脑的星形细胞培养中量基本相等。在前体加工上明显存在着更深层的区别:小脑的星形细胞含有 C-端延长的甲硫脑啡肽而皮层的星形细胞产

生的是甲硫脑啡肽本身。相反，另一种阿片样肽前体-强啡肽原的 mRNA 跟缩胆囊肽原的 mRNA 一样，尚未在星形细胞中发现。生长抑素及其 mRNA 存在于小脑的星形细胞而不存在于皮层或纹状体的星形细胞中。在体研究发现血管紧张素原及其 mRNA 存在于下丘脑、中脑、脑干核团的星形细胞中，但其他地方却没有。这样，从产生神经肽这方面来说，星形细胞显示了很大的特异性，下面要解决的是确定这些肽的生物功能。

细胞膜成分

一项研究中用一系列凝集素探针检查细胞膜表面糖蛋白的差异，鉴定出一种岩藻糖基化的蛋白质（相对分子质量190 000），这种蛋白质在中脑和小脑的星形细胞中表达而在纹状体和皮层的星形细胞中不表达。A2B5 表位（抗原决定簇）是一种多唾液酸的神经节苷脂，只在 2 型星形细胞发现，在 1 型中未发现。在人脑上进行的一项有趣的研究发现，一种叫 Tor23 的抗体可与皮层星形细胞的一个亚群结合，而在老年性痴呆症患者的脑中此结合消失了。这种表面糖蛋白的差异表达毫无疑问是神经元-胶质相互作用特异性（将在下一部分讨论）的基础，但也代表了摄取系统和受体在星形细胞间的差异。

在小脑，2 型星形细胞具有一种 GABA 的摄取系统而 1 型细胞没有，这是一种除了 A2B5 抗原外尚未发现其他生化特征的有趣的部位内特异性。5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺的摄取系统也已发现存在部位差异，但不同的是没有发现这种差异与（形态学鉴定的）1 型和 2 型星形细胞的关联。所有脑区来源的星形细胞均显示了对谷氨酸的高亲和摄取，但最大速率（V_{max}）变化却达 10 倍，纹状体的星形细胞最高，小脑的最低。有趣的是，一定脑区星形细胞的谷氨酸摄取能力与该脑区谷氨酸能末梢的密度相关。在分析过的其他摄取系统中并不存在这种关系。然而很清楚的是有一条规律不变：对于所有摄取系统，部位特异性可通过 V_{max}和 K_m 的比值来反映。

星形细胞中神经递质/神经肽受体的表达也发现有部位特异性。红藻氨酸和使君子酸受体在小脑的 2 型星形细胞中表达而在 1 型中不表达。β-肾上腺素能受体基本上在所有 1 型星形细胞中均表达。血管活性肠肽（VIP）受体已在皮层、纹状体和中脑的星形细胞上发现，而生长抑素受体只在纹状体和中脑的细胞上有，皮层细胞上没有。在皮层和纹状体，VIP 和 β-肾上腺素能受体似乎在同一细胞上共存。然而，在中脑的星形细胞，这两种受体对腺苷酸环化酶显示叠加效应，提示这个部位至少存在两种亚型的星形细胞。培养中 1 型和 2 型星形细胞的相对数目尚未分析过。

神经元-胶质相互作用的特异性

研究中将特定的神经元铺于不同脑区来源的星形细胞上，神经元会发生不同的反应，这为证明星形细胞表面分子表达的部位特异性具有功能提供了有力的证据。与异类型共培养（中脑的神经元铺于纹状体的星形细胞上或相反）相比，中脑神经元铺于中脑的星形细胞上，或纹状体的神经元铺于纹状体的星形细胞上（同类型共培养）会长出更多的主突起及分支。分支的增加与突起中微管相关蛋白 2（MAP2）含量的增加直接成比例。对两类多巴胺能神经元——黑质的传出神经元和嗅球的中间神经元形态的比较再次发现星形细胞间功能上的异质性，但也提示了神经元本身内在的差别。不管培养中用的是哪种星形细胞，嗅球多巴胺神经元都是一样的星形，具有一样的短突起。黑质神经元铺在中脑的星形细胞上时产生高度分支的突起，而长在嗅球的星形细胞上时突起更长而分支较少。除了中脑星形细胞培养中见到的 1 型细胞外，嗅球星形细胞培养中还含有一种具有长突起的纺锤形细胞，这种细胞不是 A2B5 阳性的，但可能代表一种放射状胶质细胞。另一种观点认为一个脑区来源的神经元或"经神经元条件化了的培养基"可以改变另一脑区来源的星形细胞的特性。这种观点还有待研究。

参考文献

Hansson E (1988): Astroglia from defined brain regions as studied with primary cultures. *Prog Neurobiol* 30:369 - 397

Prochiantz A, Mallat M (1988): Astrocyte diversity. *Ann NY Academy Sci* 540:52 - 63

Raff MC (1989): Glial cell diversification in the rat optic nerve. *Science* 243:1450 - 1455

Shinoda H, Marini AM, Cosi C, Schwartz JP (1989): Brain region and gene specificity of neuropeptide gene expression in cultured astrocytes. *Science* 245:415 - 417

Joan P. Schwartz, Ann M. Marini
周志平 译 陈宜张 校

活化素

活化素首先是从性腺中提取出来的，其制备的根据在于活化素能够刺激垂体前叶分泌卵泡刺激素。结构分析表明活化素由抑制素的β亚基组成，氨基酸序列与转化生长因子β(TGFβ)相近。最近，通过生物检测技术，重新发现活化素可诱导红细胞系及胚胎分化，并促进神经细胞存活。活化素解剖分布广泛，生物效应多样，很可能是一种多功能的生长因子。除了其他活性外，活化素在神经系统中可能也有作用。

结构

活化素是由抑制素的β_A和β_B链组成的二聚体(图1)。抑制素是根据其抑制垂体前叶FSH分泌而分离得到的一种蛋白质，也是二聚体，由一条α链和一条β_A链(抑制素A)或一条β_B链(抑制素B)组成。类似地，活化素的β链可以相互组合形成活化素A($\beta_A\beta_A$)、活化素AB($\beta_A\beta_B$)或活化素B($\beta_B\beta_B$)。116个氨基酸的β_A亚基和115个氨基酸的β_B亚基分别由两种前体蛋白质(426个氨基酸和407个氨基酸)经蛋白水解去除C末端后生成。两种β亚基之间及β亚基与抑制素α亚基之间都有氨基酸序列同源性。三种活化素均可以刺激FSH释放，而两种抑制素则阻断FSH释放。这些蛋白质中的每一种的生物活性很可能比我们现在所知道的更加多样。

活化素与FSH分泌

活化素可诱导培养的垂体细胞分泌FSH，其EC_{50}约为20pmol/L。活化素能够完全克服抑制素对FSH自然分泌的抑制效应。在一些但不是所有的活化素和抑制素发挥生物效应的系统中发现了两者的颉颃作用。在雌性动物中，对于垂体FSH分泌的调节，抑制素起主要作用，但在雄性动物中是否具有类似作用尚不清楚。与抑制素不同，活化素在体内对FSH分泌的调节作用大部分不清楚。

原位杂交结果显示，抑制素α链的mRNA主要

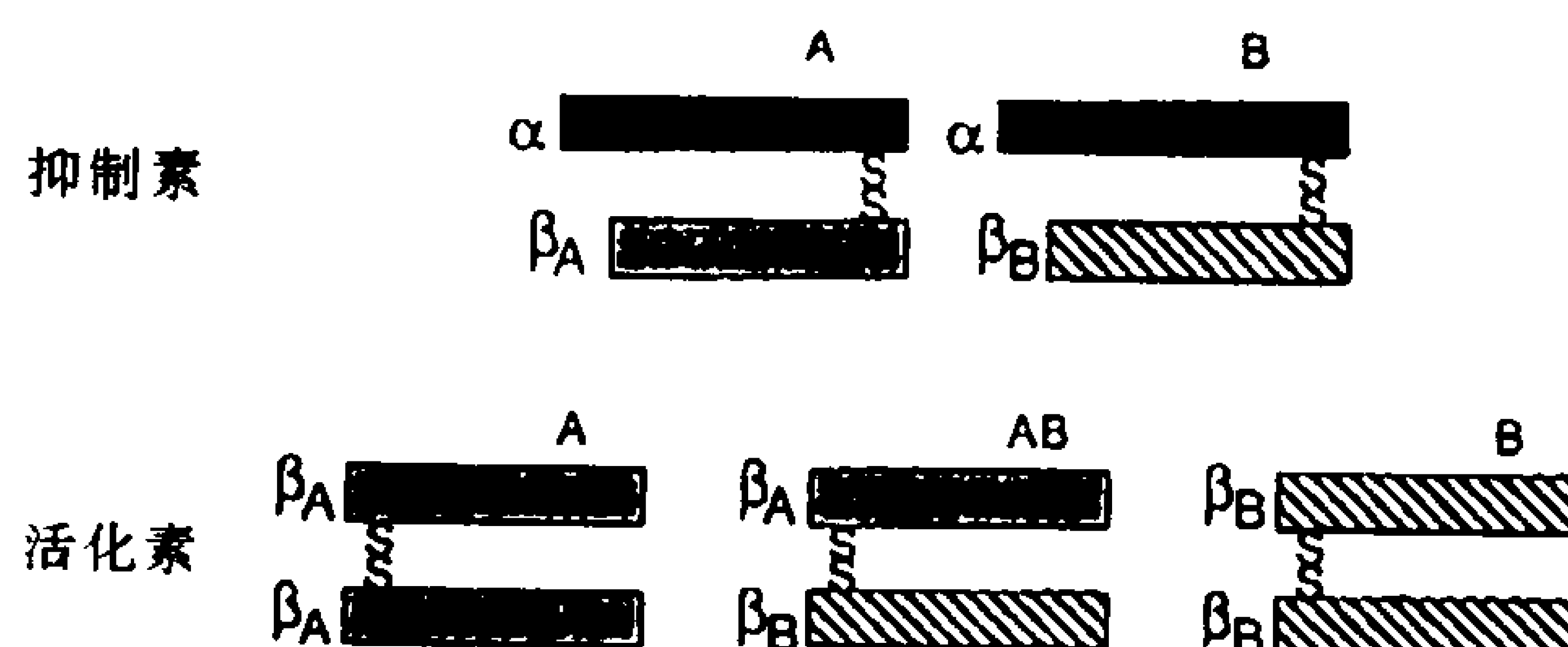


图1　抑制素和活化素的分子结构。

在性腺中表达，β链mRNA不仅在性腺中表达而且还见于许多其他组织中，包括脑、皮肤、脊柱和颊髭毛囊。在这些组织中，尚未发现α链mRNA。由于α链与β链的mRNA分布不同，所以在以上这些组织中，由β链形成的活化素可能具有某种生物效应。

红细胞生成

在1987年，从佛波醇酯刺激的白血病细胞中分离到一种蛋白质，它可以使Friend红细胞系停止增殖并启动血红蛋白合成。这个蛋白质被称为红细胞分化因子，后来发现就是活化素。活化素还可以引起某些类型的多潜能造血祖细胞增殖。所以，除了调节FSH分泌的作用外，活化素还是调控血细胞生长和分化的淋巴因子大家族中的一员。

中枢神经系统中的活化素

虽然在脑中已经发现了活化素A和活化素B的mRNA和蛋白质亚基，但是有关活化素在中枢神经系统中的详细分布和功能几乎还没有公开的文献报道。有研究表明，在成年大鼠脑内，活化素A和活化素B亚基分布于催产素分泌神经元密集区域中的神经元胞体和神经末梢。注射活化素可迅速刺激催产素分泌，对于这些特定类型的细胞来说，活化素可能是一种神经递质或催产素释放因子。目前用于研究活化素的试剂不易获得，随着这种状况的改善，今后将可能发现活化素在发育中的和成熟的神经系统里的更多功能。

胚胎发生

至今，五种神经营养因子的结构已经明确，它们分别是：神经生长因子、成纤维细胞生长因子、紫色精、脑源神经营养因子和睫状神经营养因子。这些蛋白质都能刺激睫状或感觉神经元存活，因此，要发

现新的神经营养因子就必须建立一种新的细胞存活检测方法。P19胚胎癌细胞经维甲酸诱导可分化成为神经样细胞。在无血清培养基中培养的P19细胞如不经维甲酸处理将在48h内死亡。因此,P19细胞的存活有赖于一种或几种营养因子,这些分子可被维甲酸替代。许多克隆化的细胞系被用来检测是否能够分泌某种可以促进P19细胞存活或分化的蛋白质。来源于大鼠眼的一个细胞系就分泌这样一种蛋白质,具有促进细胞存活的功能。其实它就是活化素A。虽然活化素的主要作用可能在于促进P19细胞存活而不是引起细胞分化,但是这些在活化素A存在条件下存活的细胞(并非原始的P19细胞)表达了神经系统细胞的A2B5抗原。在研究活化素对真正的神经细胞的存活促进作用时发现,两株来源于早期胚胎中枢神经系统组织的神经细胞系和培养的胚胎神经视网膜的存活率提高了,而多种神经胶质细胞系以及来源于睫状神经节的胚胎神经元对活化素无反应。由此可以看出,活化素除了在激素分泌中的作用外,在发育中还有其他功能。

最近,活化素A在胚胎形成的早期阶段的一个作用已被阐述。引起中胚层形成的最早信号来自于囊胚的营养半球,这个信号导致了动物性极的深层细胞形成中胚层。通过检测细胞抽提物和已知的生长因子对中胚层衍生细胞的形成(如从分离的爪蟾动物性极细胞形成肌肉)的影响,就可以在细胞培养物中研究中胚层形成的过程。开始,发现两类分子——成纤维细胞生长因子和TGFβ家族成员在中胚层诱导过程中作用活跃;最近,从蛙组织的一个培养细胞系中获得了一种分子,经检测其作用大大强于TGFβ或成纤维细胞生长因子。这种蛋白质与活化素A有很强的氨基酸序列同源性。活力素的β链与爪蟾VG1基因产物(参与胚胎中胚层的形成)及果蝇的decapentaplegic基因复合蛋白(参与果蝇早期发育)也有氨基酸序列同源性。这些结果,连同活化素促进胚胎癌细胞存活和分化的发现,提示了活化素A在早期胚胎发育中起作用。这些资料与反复观察的结果是一致的。相应的观察表明:成熟组织中存在的调控蛋白,在发育过程中会被该生物在其他组织中暂时使用。

参考文献

Roberts VS, Sawchenko PE, Vale WW (1990): Distribution of inhibin/activin subunit mRNAs in developing rat embryos, *Endocrine Society Abs*, 72nd Annual Meeting, pg 356, Abst 1326

Schubert D, Kimura H, LaCorbiere M, Vaughan, J, Karr, D, Fischer WH (1990): Activin is a nerve cell survival molecule. *Nature* 344:868 – 870

Smith JC, Price BMJ, Van Nimmen K, Huylebroeck D (1990): Identification of a potent *Xenopus* mesoderm-inducing factor as a homologue of activin A. *Nature* 345:729 – 731

Vale W, Hsueh A, Rivier C, Yu J (1990): The inhibin/activin family of hormones and growth factors. In: *Handbook of Experimental Pharmacology 95*, Sporn MB, Roberts AB, eds, pp 213 – 248.

David Schubert

韩建中 译 陈宜张 校

突触素

在突触前神经末梢,神经递质贮存于突触囊泡内。突触囊泡与突触前膜融合引起神经递质释放入突触间隙。当神经末梢兴奋时,神经递质的释放是通过调节突触囊泡贮存的量的多少,及与质膜融合囊泡的量的多少来实现的。突触素构成一个多种相关蛋白质的家族,它们特异性地定位于突触囊泡上,并与细胞骨架结合,当神经末梢兴奋时,它们被磷酸化。目前认为突触素对神经末梢内突触囊泡的转运及调节突触囊泡的胞吐量起作用。

历史背景

现命名为突触素的这些蛋白质,在Paul Greengard实验室最初被认为是鼠脑膜上环腺苷酸(cAMP)依赖性蛋白激酶的高度内源性底物,并被初次命名为蛋白I和蛋白III,而蛋白II为激酶本身的调节亚基。脑中cAMP依赖性蛋白激酶的内源性底物的发现首次证实了cAMP依赖性蛋白激酶是中枢神经系统中的重要调节系统。由于蛋白I和III(现命名为突触素I和II)也显示为脑特异性的,因此这些结果提示蛋白质磷酸化在神经元的机能中起重要作用。

突触素Ia和Ib被提纯后,制备了识别突触素I的两种类型的抗体。使用这些抗体,通过亚细胞的分级分离和免疫细胞化学的研究证实了突触素Ia和Ib特异性地局限于小突触囊泡上(De Camilli *et al*, 1983)。最近,编码所有4种突触素的互补脱氧核糖核酸(cDNA)已被克隆出,且阐明了它们的结

构。特异位点的抗体证实了所有4种突触素是特异性地与突触囊泡有关,尽管在鼠脑,它们在不同突触间呈差异性分布(Südhof *et al*, 1989)。

突触素的结构

已阐明了4种突触素的特性,它们分别命名为突触素Ia、Ib,IIa及IIb,突触素是脑中一种丰富的蛋白质,约占脑总蛋白质含量的0.6%及突触囊泡总蛋白质的10%,这4种突触素的结构已从cDNA序列中推导出(图1),突触素Ia和Ib结构基本相同,仅在羧基端有所差异;而突触素IIa和IIb也是基本相同,仅在羧基端有所不同。4种突触素由2个基因编码,一个基因编码突触素Ia和Ib,另一个

突触素区域模型

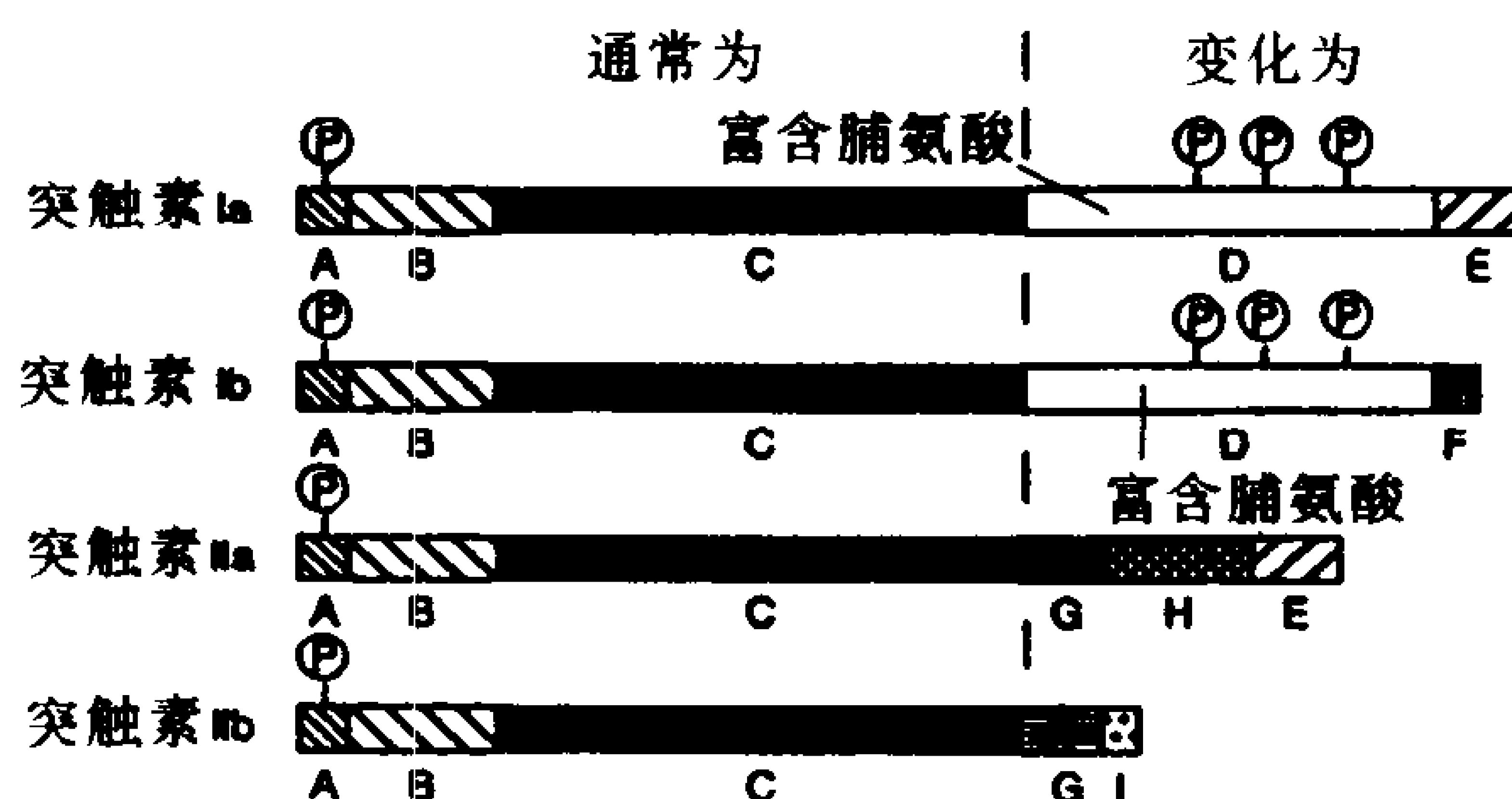


图1 4种突触素的结构域。各蛋白质的图解如线所示,各区域均由不同的字母和形状注释。所有的4种突触素都含A到C的区域,其中A区为cAMP依赖性蛋白激酶的磷酸化位点,C为中间同源区域即结合肌动蛋白和突触囊泡的区域。4种突触素间的差异如羧基端D到I的区域所示。值得注意的是突触素Ia那个羧基端区域E也被发现在突触素IIa的羧基端上。磷酸化位点用P环表示。

编码突触素IIa和IIb,编码4种突触素的信使由这两个基因通过它们初级转录本的3′末端的差异性剪接产生。当将突触素Ia和Ib的序列与突触素IIa和IIb的序列作比较时发现它们是高度同源的。这表明尽管它们由不同基因产生,但这些基因在进化和功能上是彼此相关的。突触素Ia和Ib与突触素IIa和IIb间的同源性从氨基端开始延伸至第400多个氨基酸,与其他基因家族成员相比较,例如烟碱型乙酰胆碱受体,突触素基因间的同源性是较高的。在这些蛋白质的相当大的区域,超过80%以上的序列一致。可是4种蛋白质在羧基端有差异性,在458位残基后,突触素IIa和IIb相互间及与突触素Ia和Ib间有差异,前者在剪接区域有差异。突触素Ia和Ib仅在差异性剪接的第660位的羧基端有差异。在残基458和660位间,突触素Ia和Ib有一个突触素IIa和IIb缺乏的特殊区域即含多个磷酸化位点。此区域富含正电荷,使突触素Ia和Ib的等电点大于10.5,它由高浓度的甘氨酸、脯氨酸和谷氨酰胺组成,而相关的氨基酸天冬酰胺几乎没有。出人意料的是突触素Ia的差异性剪接羧基端与由128个氨基酸组成的突触素IIa的差异性剪接羧基端的后50个氨基酸同源,可是差异性剪接机制在突触素I和II基因间是不同的,在突触素I基因,产生Ia和Ib类型的机制涉及利用不同的剪接接受位点,导致同一3′外显子以不同的阅读框架被翻译成突触素Ia和Ib。在突触素II基因中,可能使用了不同的3′外显子,因为突触素IIa和IIb信使的3′末端的实际序列是有差异的,依据序列分析人们推导出这4种突触素的结构域模型(图1)。

所有的4种突触素都含有氨基端上的3个类似结构域,它占每个蛋白质的一半以上。在所有4种蛋白质的氨基端,发现有作为cAMP依赖蛋白激酶的磷酸化位点,而且是在4种突触素间几乎一致。在所有4种突触素中都有一大而高的保守结构域。此区域比蛋白质其他部位疏水性高得多。它被称为中间同源的区域,相当于所鉴定的突触素功能序列的大部分(见下面)。在羧基端4种突触素间存在差异。突触素Ia和Ib含有一多个磷酸化位点的附加区域,而突触素IIa和IIb则缺乏此区域。

突触素的功能特性

尽管突触素的确切功能尚不清楚,但一些证据提示突触素对调节神经递质的释放起作用。目前最为大家接受的假说为通过控制突触囊泡与细胞骨架的相互作用,确定突触囊泡的胞吐量来实现调节神经递质释放这一作用。

突触素Ia和Ib是高亲和力的肌动蛋白结合蛋白,结合并包裹F-肌动蛋白。结合的F-肌动蛋白仅在氨基端的cAMP依赖性蛋白激酶作用位点或羧基

端的 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 作用位点磷酸化后发生微小的变化。可是肌动蛋白微丝束是在 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 作用位点对磷酸化极其敏感。这些资料表明突触素 Ia 和 Ib 含有至少两个不同的肌动蛋白结合部位，这些部位中至少有一个是受磷酸化作用调节的。

突触素 Ia 和 Ib 也结合至细胞骨架的其他成分中。已证实它们结合至微管、血影蛋白、神经纤丝上。尽管这些结合作用的生理意义迄今尚不清楚，但它们很可能在介导神经末梢内的突触囊泡与细胞骨架的相互作用中起重要作用。

生物化学实验已定位了使突触素结合至突触囊泡的突触素 Ia 和 Ib 的序列及至少含一个肌动蛋白结合部位的序列。这些资料证实活性部位皆在 4 种突触素的中间同源结构域，揭示突触素 Ia 和 Ib 上所确证的肌动蛋白结合特性也适合于突触素 IIa 和 IIb。

最后，注射脱磷酸化的突触素 Ia 和 Ib 于枪乌贼的巨轴突末梢内，可强烈地抑制神经递质的释放，而注射由 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 磷酸化的突触素 Ia 和 Ib 时则无抑制作用（Llinas *et al*, 1985）。尽管到目前为止这是唯一的突触素对神经递质释放起作用的直接证据，但它提示了突触素的主要作用。

突触素的磷酸化作用

就脑中 cAMP 依赖性蛋白激酶来说，突触素是一个主要的内源性底物，而且也是其他 3 种蛋白激酶即 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 I、II 及作用于脯氨酸蛋白激酶的主要底物，但后两种蛋白激酶，仅磷酸化突触素 Ia 和 Ib，而不磷酸化突触素 IIa 和 IIb。作为几个不同蛋白激酶的非依赖性底物，突触素 Ia 和 Ib 成为神经末梢内的调节焦点。在颈神经节这样的标本制备中，已建立了在体突触素 Ia 和 Ib 的磷酸化与多种刺激的函数关系。可是突触素的磷酸化机能作用仅显示由突触素 Ia 和 Ib 结合肌动蛋白，而此种结合可被 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 明显抑制。另外，Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 的磷酸化作用也可降低为突触素 Ia 和 Ib 结合突触囊泡的 K_d 值。在所有的 4 种突触素中，尚未发现 cAMP 依赖性蛋白激酶作用的氨基端磷酸化有何作用。

突触素 Ia 和 Ib 可作为至少 4 种不同蛋白激酶的底物的事实表明了突触素 Ia 和 Ib 可作为突触囊泡表面上的不同细胞内信号的整合器。如果一个部位的磷酸化影响了另一部位的磷酸化，那么上述的整合器作用将是最有效的。尽管尚无支持这种假说的证据，但突触素 Ia 和 Ib 可以这种方式作为神经末梢内的分子总开关而起作用。

结论

突触素是位于脊椎动物脑内小突触囊泡膜外表面上的、与结构和进化有关的蛋白质。它们构成突触囊泡的主要成分。约占突触囊泡总膜蛋白的 10%，目前认为它们可调节突触囊泡与细胞骨架各成分间的相互作用。

4 种突触素构成脑中 cAMP 依赖性蛋白激酶和 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶的主要底物；另外突触素 Ia 和 Ib 也为其他蛋白激酶即 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶 II 和作用于脯氨酸蛋白激酶的底物。

脑中突触素的磷酸化作用可由神经元的活动来控制，表明此种蛋白质可以将细胞内信号转导至突触囊泡膜上，进而调节神经递质的释放。

参考文献

De Camilli P, Harris SM Huttner WB, Greengard P (1983): Synapsin I (Protein I), a nerve terminal-specific phosphoprotein. *J Cell Biol* 96:1355 - 1373

Llinas R, McGuiness T, Leonard CS, Sugimori M, Greengard P (1985): Intraterminal injection of synapsin I or calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ alters neurotransmitter release at the squid giant synapse. *Proc Natl Acad USA* 82: 3035 - 3039

Südhof TC, Czernik AJ, Kao H, Takei K, Johnston PA, Horiuchi A, Wagner M, Kanazir SD, Perin MS, De Camilli P, Greengard P (1989): Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synaptic vesicle phosphorproteins. *Science* 245: 1474 - 1480

Südhof TC (1989): Synaptic vesicles. *Current Opinion in Cell Biology* 1:655 - 659

Thomas C. Südhof
金善学 译 陈宜张 校

突触生理学特性的不一致性

释放概率概念

在中枢和外周神经系统中大多数轴突都有一复杂的终末分支，形成大量的过路性（*en passant*）或终末突触终扣。在本文所讨论的内容中，这些突触终

扣形成至少一个,经常是多个突触连接(图 1)。这些连接的特征是:电子密度高的突触前膜增厚,伴有相关的致密小泡,一群小泡聚集在这一活动区;以及由均匀的突触间隙与突触前膜分隔开的高电子密度的突触后膜。

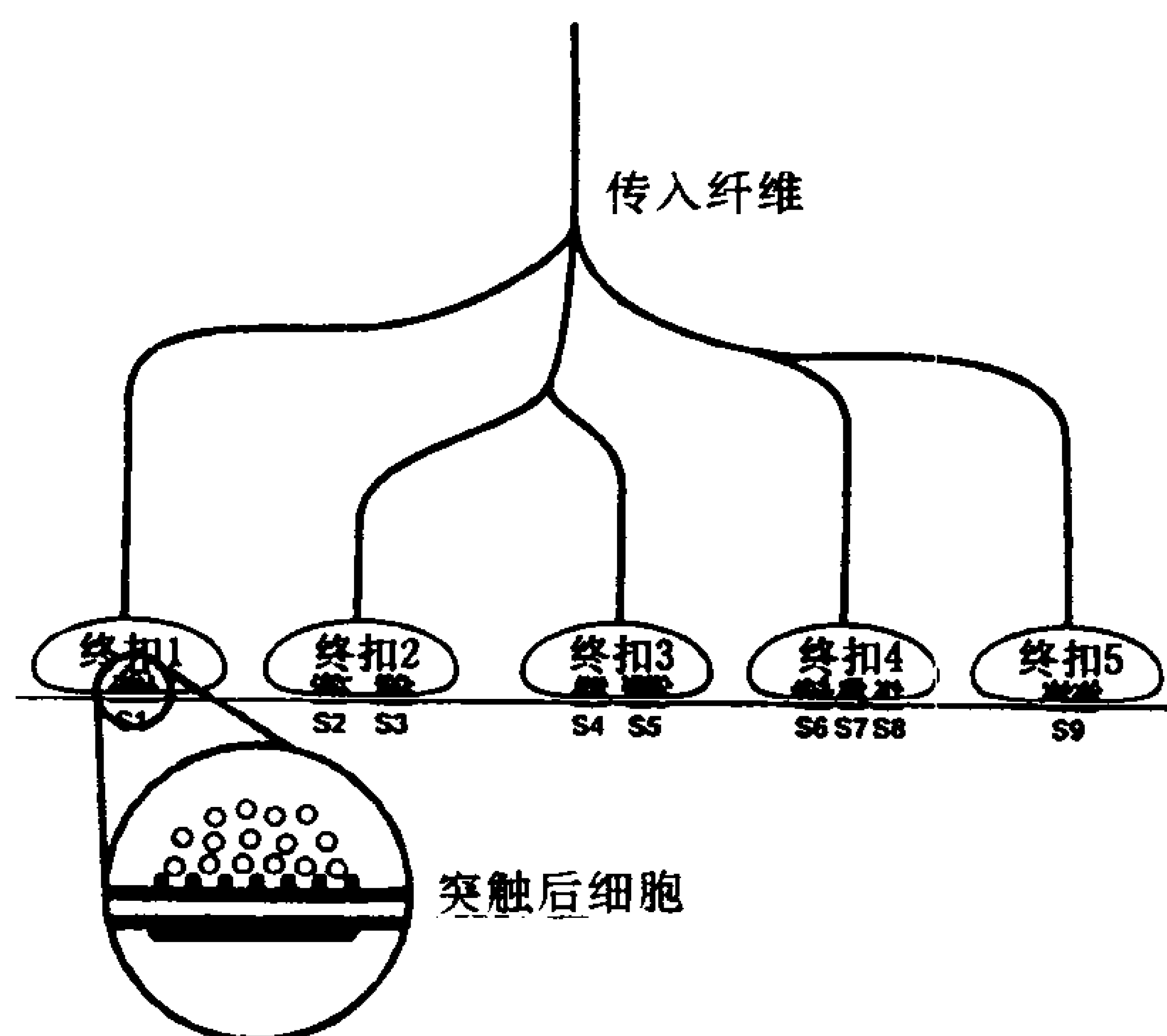


图 1

最初人们假设一个动作电位在轴突的整个终末分支传导,并且从每个突触连接触发等量的递质释放。递质释放在神经元产生突触后电位(PSP)或在肌肉纤维产生终板电位(EPP)。EPP 和 PSP 可能是接近同时发生的量子事件的总和,这些量子事件即单一释放部位也就是单一活动区的递质释放,量子化结构不是由于定量的递质释放就是由于在一给定释放部位的受体饱和。递质释放的量可能是包含在单一囊泡中的量或在一给定活动区同时释放的一群囊泡中的量。量子事件的大小受多种因素的影响,如突触前递质释放的量,突触间隙的几何形状,突触后受体的种类和密度,以及突触连接在树突树上的位置。

重复刺激传入轴突导致 PSP 或 EPP 幅度波动。这一观察提示,在每一个动作电位之后并不是每一个突触都释放递质。相反,每一个突触可能都有释放递质的一定的概率(P)。这种重复刺激单轴突后 PSP 幅度的分配事实上能用二项式模型来描述,在这一模型中有可用来释放的一定数量的量子(N)和释放这些量子的每一个的概率(P)。这种分析方法假设,每一量子的大小都是恒定的,其结果导致以下结论:在每一动作电位之后并不是所有的连接都活动。Korn 等(1984)已经研究了金鱼的单轴突和毛纳特细胞间的抑制性突触传递。在这一系统中,每一突触终扣仅包含一个突触连接或活动区。这些作者发现,通过对抑制性突触后电位(IPSP)的振幅分布的二项式模拟而获得的可用的量子数(N),和由传入纤维在那一细胞上形成形态上可观察的突触终扣数非常相似。在 Korn 看来,那一突触上 PSP 幅度波动能用二项分布描述,这表明释放概率(P)对于每一突触终扣来说是相等的。这样,每一个激活的突触终扣都将释放一个量子;根据 Korn 的观点,这也就是一个囊泡的内容物。对于这一突触输入,易化是由于每一个这样的突触终扣的释放概率(P)的增加。

释放概率的不一致性

然而,在一些系统,对源于同一神经元的突触的连续切片的电子显微镜研究表明其形态不一致。这些形态差异提示功能差异。

在甲壳纲神经肌肉接头处,二项参数(N)比形态上确定的突触终扣数低得多,许多突触终扣形成多个连接。生理活动部位数目与突触终扣和突触连接数目缺乏相关性提示,或者是一些突触不活动,或者每一突触释放概率不一致,因此简单的二项式模型是不正确的。

Henneman 等(1984)观察了由猫的运动神经元单根 Ia 类纤维引起的兴奋性突触后电位(EPSP),在静息膜电位降低后由简单到复合的衰减时程变化,这可能是由于先前静止的突触活动的结果。这提示,从肌梭单根传入纤维传来的冲动并不需要激活所有的这一纤维和运动神经元建立的突触连接,可能连续地激活一些末梢,但是在很长的时期内可能总是不能激活另一些。因此,在那一系统中,和同一传入纤维相联系的不同释放部位的递质释放概率有很大的差异。一些释放部位有高的释放概率,而另一些部位的释放概率是零或接近零。

Redman 和 Walmsley (1938a, b)运用电生理和解剖学相结合的方法对单 Ia 纤维和运动神经元间的突触进行的实验,提示存在静止的释放部位。Walmsly 等(1988)在脊髓小脑束神经元研究了由单群 I 类纤维的冲动引发的兴奋性突触电位。在那种情况下,复合的二项模型比一个简单二项模型更符合实验结果。这两种模型的差异是,第一个模型并不假设所有的释放部位都有相同的释放概率。Hatt 和 Smith(1976a, b)在螯虾的神经肌肉接头(NMJ)的研究也得出结论:不同的可释放量子对一个神经冲动有不同的反应概率。

不一致性释放也在蛙的 NMJ 观察到,蛙的 NMJ 是一个很长的结构(长达 400μm),沿这一结构

约每微米都有一活动区域。事实上，已经显示位于靠近传入轴突分支部位的释放位点比位于连接处远端的位点有更高的释放概率（Robitaille 和 Tremblay，1987）。当加入抗胆碱酯酶，近端区的小终板电位（MEPP）的幅度也比远端区高。

突触生理特性不一致的机制

提出用于解释不一致性释放概率的第一个机制是动作电位未能在每一轴突分支传导。这正是发生在不同种属外周轴突的分支点上。然而，仅有间接的证据提示它也发生在从肌梭发出的初级传入纤维的终末分支上。如果存在这种传导不能，它们显然会导致像 Henneman 等（1984）观察到的在分支终末存在的静止的或不活动的突触或突触群。

一个更灵活的解释不同突触释放概率不一致性的机制是简单地以活动区大小、突触前栅栏的大小或与它们相关的钙离子通道的数目为基础。例如，蛙 NMJ 近端区较长的活动区能够解释沿蛙 NMJ 的释放梯度。在突触连接处的释放概率也肯定依赖于非形态特征，如代谢状况、离子浓度（尤其是 Ca^{2+}）和直接或间接地参与这种释放过程的各种酶与通道的活动或不活动。

突触前和突触后结构在形态和生理上的不同也可能导致了量子事件幅度的不同。例如，蛙 NMJ 的近端区比远端区有长的接头后折叠解释了在抗胆碱酯酶存在下，那一区域有较大的量子大小。当研究不同突触的释放概率时，大多数的研究者假设，量子大小是不一致的。不同突触量子大小的不一致将无疑使对释放概率的分析变得更加复杂。

不一致性释放的生理意义

不同突触释放概率的不一致性对解释突触效应的短期变化，可能也对长期变化，如易化、抑制、后强直电位（PTP）和突触前抑制，提供了一个有趣的机制。在这些现象中，除有限数目的连接外，一根轴突的所有突触的释放概率都不会改变，例如，Ia 类纤维的 PTP 可能是由于传递不能数目的减少。在甲壳纲，二项参数 N 在突触前抑制的减少提示，在突触前抑制中参与释放的突触数减少（Atwood 等，1988）。另一方面，那一系统更长时程的易化可能也包括先前失活突触的恢复，如同 N 的增加所阐明的。

结论和未来的方向

不同突触递质释放概率的不一致性是神经系统处理信息过程中的一个动态的可塑的重要方面。这种机制允许神经元根据不同的生理状态、先前的活动和异型突触或激素的影响而有不同的传递能力。每一个位点的释放概率可能也受自身受体的影响。不一致性释放概率的概念比一致性的概念允许更灵活地解释在发育和学习过程中的突触传递可塑性。

虽然不一致性概念在潜在的意义上可能是有趣和重要的，但大多数支持它的证据是间接的，并且假设每一突触的量子大小一致。为了获得更多的直接证据和更好地认识相关的机制，需要更简单的突触模型，这些模型能独立记录几个突触终扣，且它们的释放概率可以确定，而勿需复杂的分布拟合。这种模型还应允许在每一释放位点确定其量子大小。

参考文献

Atwood HL, Wojtowicz JM, Tse FWY (1988): Short-term and long-term plasticity mediated by changes in responding synapses at crustacean neuromuscular junctions. In: *Cellular Mechanisms of Conditioning and Behavioral Plasticity*, Wood CD, Alkon DL, McGaugh JF, eds. New York: Plenum Publishing

Hatt H, Smith DO (1976a): Synaptic depression related to presynaptic axon conductance block. *J Physiol (Lond)* 259:367 - 393

Hatt H, Smith DO (1976b): Non-uniform probabilities of quantum release at the crayfish neuromuscular junction. *J Physiol (Lond)* 259:395 - 404

Henneman E, Lüscher HR, Mathis J (1984): Simultaneously active and inactive synapses of single Ia fibres on cat spinal motoneurones. *J Physiol (London)* 352:147 - 161

Korn H, Mallet A, Triller A, Faber DS (1982): Transmission at a central inhibitory synapse. Ⅱ. Quantal description of release with a physical correlate for binomial n. *J. Neurophysiol* 48:679 - 707

Redman S, Walmsley B (1983a): The time course of synaptic potentials evoked in cat spinal cord motoneuron at identified group Ia synapses. *J Physiol (London)* 343:117 - 133

Redman S, Walmsley B (1983b): Amplitude fluctuations in synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurones at identified group Ia synapses. *J Physiol (London)* 343:135 - 145

Robitaille R, Tremblay JP (1987): Nonuniform release at the frog neuromuscular junction: evidence of morphological and physiological plasticity. *Brain Res Rev* 12:95 - 116

Walmsley B, Edwards FR, Tracey DJ (1988):

Nonuniform release probabilities underlie quantal synaptic transmission at a mammalian excitatory central synapse. *J Neurophysiol* 60:889 - 908

Jacques P. Tremblay
许红平 译 杨雄里 校

神经元外通讯

成熟的星形胶质细胞在中枢神经系统中的功能和神经化学物质对这些细胞的影响一直是费解的。一个仍在受检验的假说提出,星形胶质细胞可能为神经元提供结构支持。星形胶质细胞确实通过给神经元提供营养物质和营养因子来调节神经元的微环境,且在神经元活动之后负责清理间隙空间里的胞外神经化学物质。这些细胞还参与维持突触通讯所必需的适当离子浓度,并已被显示可合成、代谢和释放神经递质。

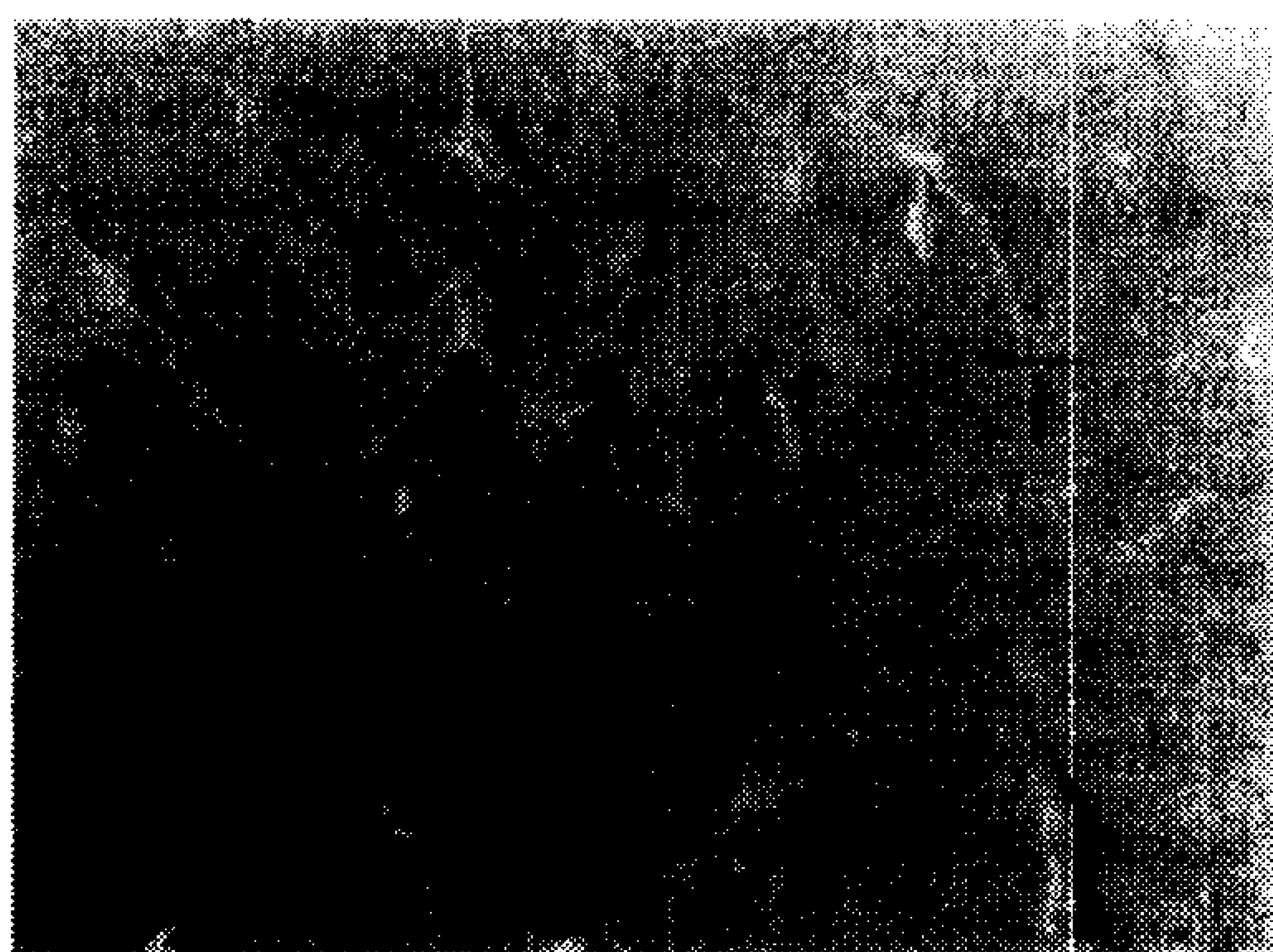


图 1 从鼠脊髓的背柱分离的星形胶质细胞。培养中,这些细胞呈现各种形态,从大的扁平细胞(箭头)到具有细纤维性突起的细胞(箭头尖)等。视野中的所有细胞,在用胶质原纤维酸性蛋白抗体作染色时呈阳性。

星形胶质细胞长期称为中枢神经系统中神经细胞的"沉默"伙伴,最初认为除使神经递质失活外与神经递质没有多少关系。人们相信星形胶质细胞引导神经元的发育,参与离子和神经递质的代谢及调节中枢的脉管系统。但直到最近,很少资料表明它们在快速信号传递中起任何作用。随着发现星形胶质细胞表面具有神经递质受体,可在毫秒级的时间内开启,这种情况开始改变。星形胶质细胞受体的激活不导致像神经元动作电位那样的电紧张传播机制,但它激活胞内钙释放和第二信使活动,并发展成缓慢传播的化学波。

原代培养的星形胶质细胞,如图 1 所示,提供了一个研究受体生理和受体表达的模型。很清楚,星形胶质细胞拥有许多调节第二信使系统的不同亚型。但在分析培养的细胞群体时应谨慎,因为表现出的特异性质可能不是在体情况的准确反映。另一方面,培养的星形胶质细胞确实继续对很特异的刺激有反应,从而使这一较简单系统成为理解这些受体如何工作的有力工具。近来,许多实验室指出,星形胶质细胞具有增加胞内第二信使环腺苷酸(cAMP)水平的受体。这组受体包括促黑素细胞激素、促肾上腺素皮质激素、前列腺素 E_1、腺苷和 β 类肾上腺素等受体。另一组褪黑激素、生长激素释放抑制因子和 α_2 类肾上腺素等受体降低胞内 cAMP 水平。还有一组参与花生四烯酸和磷酰肌醇(PI)代谢的受体也存在于培养的星形胶质细胞上。影响第二信使的激动剂包括 5-羟色胺、舒缓激肽、组胺、α 类肾上腺素激动剂、毒蕈碱胆碱能激动剂和谷氨酸。本文描述的其他研究将讨论谷氨酸如何影响最后一类受体,即代谢型受体。

培养的海马星形胶质细胞对施加的谷氨酸的反应是:胞质中游离钙迅速而振荡性的升高,这可用钙荧光指示剂 Fluo-3 观察到。可能有两种谷氨酸受体的参与:一种是亲谷氨酸类似物使君子酸的受体,它从胞内钙库释放钙;第二种是亲红藻氨酸的受体,它促使膜表面钙内流。此外,谷氨酸诱导的胞质游离钙的增加,在单个星形胶质细胞的胞质中以及汇合培养的相邻星形胶质细胞之间,常常以波的形式传播。这些钙的传播波提示,星形胶质细胞的网络可能在脑内建立神经元外通路,以进行快速、长距离的信号传递。

图 2 示培养的海马星形胶质细胞胞内游离钙(Ca^{2+}_i)对长时间施加谷氨酸的反应。确实所有的细胞对 100μmol/L 谷氨酸都产生 Ca^{2+}_i 初始的峰电位样的增加,但对持续施加的谷氨酸,其反应的后期相,细胞间有相当大的差异(图 2A～D)。反应类型分为三种:(1) 在持续振荡型反应,细胞 Ca^{2+}_i 的振荡有长时间的间隔,持续时间从 300s 到 1800s(均值 ± 标准差 = 850 ± 300)。在一些细胞(图 2F),持续振荡频率较恒定(平均周期为 13 ± 2s)。在另一些细胞持续振荡频率逐渐减小(初始振荡周期是 9 ± 2s,增加到 23 ± 5min);(2) 在阻尼振荡反应类型(图 2G),细胞 Ca^{2+}_i 振荡频率降低(初始振荡周期为 12 ± 4s),在 115 ± 48s 内,衰减到稳态的升高基线;(3)

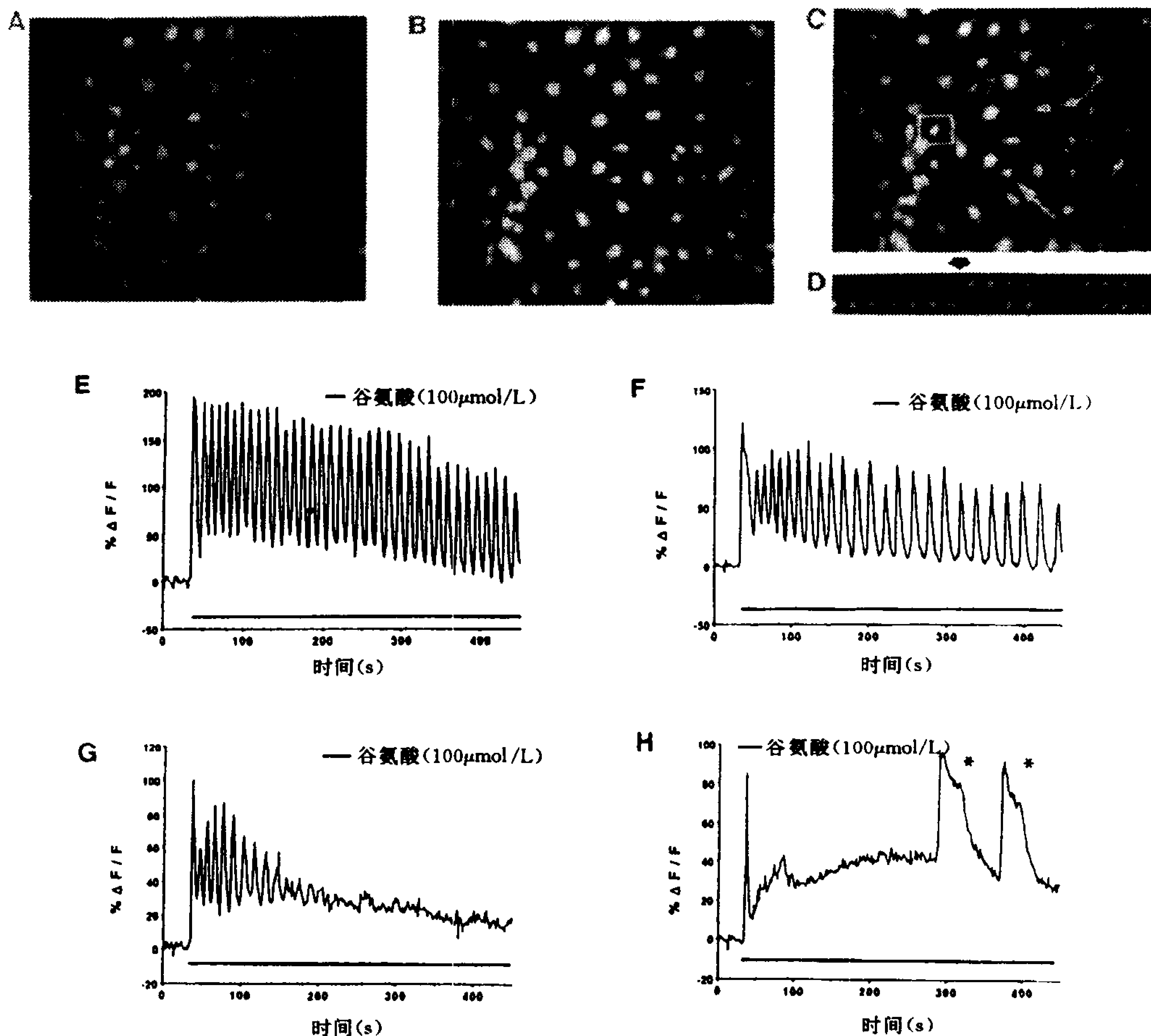


图 2 谷氨酸诱导的培养海马星形胶质细胞的荧光变化。细胞施加 Ca^{2+} 荧光指示剂 Fluo-3。荧光强度的增加表示 Ca^{2+}_i 增加。A～D. 数字荧光显微照片。A. 谷氨酸施加前 6s;B. 施加后 2s;C. 施加后 10s;D. 时间系列显微照片。取自 C 的方框区域,每 2s 采样一次,示谷氨酸施加后的初始反应(箭头尖)及随后的持续振荡。E～H. 示四个单个细胞的荧光曲线,以基线值归一化并作为时间函数。谷氨酸施加由曲线与水平轴之间的实线示。示四种不同谷氨酸反应模式。E. 一个持续振荡细胞(细胞同 D),示恒定频率的反应形式。F. 另一个持续振荡细胞(C 中实心箭头),例示降频特征。G. 一个阻尼振荡细胞(C 中弯箭头)。H. 一个阶跃反应细胞(C 中空心箭头)。这个细胞参与两个胞间波,在曲线上表现为两个峰(*)。标尺:200μm。

在第三种反应类型,细胞不做任何振荡,但显示阶跃反应,且不稳定地保持升高的 Ca^{2+}_i 基线(图 2H)。甚至在没有施加谷氨酸时,在几个星形胶质细胞上也观察到自发的 Ca^{2+}_i 振荡。

施加谷氨酸后,在所有细胞观察到有一个初始的 Ca^{2+}_i 增加峰,但更细致的观察表明,持续振荡和阻尼振荡的 Ca^{2+}_i 变化实际上均可分解成空间传播的 Ca^{2+}_i 波。胞内波以约 19μm/s 的速度在后继波开始之前穿行整个细胞,并遍及细胞质每一部分。

在培养的星形胶质细胞达到汇合密度处,Ca^{2+}_i 增加波在细胞间传播(图 3)。因为 Ca^{2+}_i 随时间变化的形状有特点,且在通路上的每一点在空间上被保持(图 3F),所以 Ca^{2+}_i 增加的扩布被描述为一种传播波。另外,细胞间的传播是平稳进行的,其传播速度近似于胞内传播速度。胞间传播波有相对较大的 Ca^{2+}_i 峰幅值,在波通过细胞时有平台相(图 2H,星号),以此可与简单振荡相区别。胞内波传播的比率是变化的,在相当典型的实验中,有(62±9)%的胞内波部分或全部地传播到相邻细胞。所记录的扩展最大的胞间波在 51s 内传行 772μm 和涉及 59 个细胞,之后越出视场。钙波只通过特定的细胞扩散,这提示在缝隙连接水平上有一定程度的精细控制。

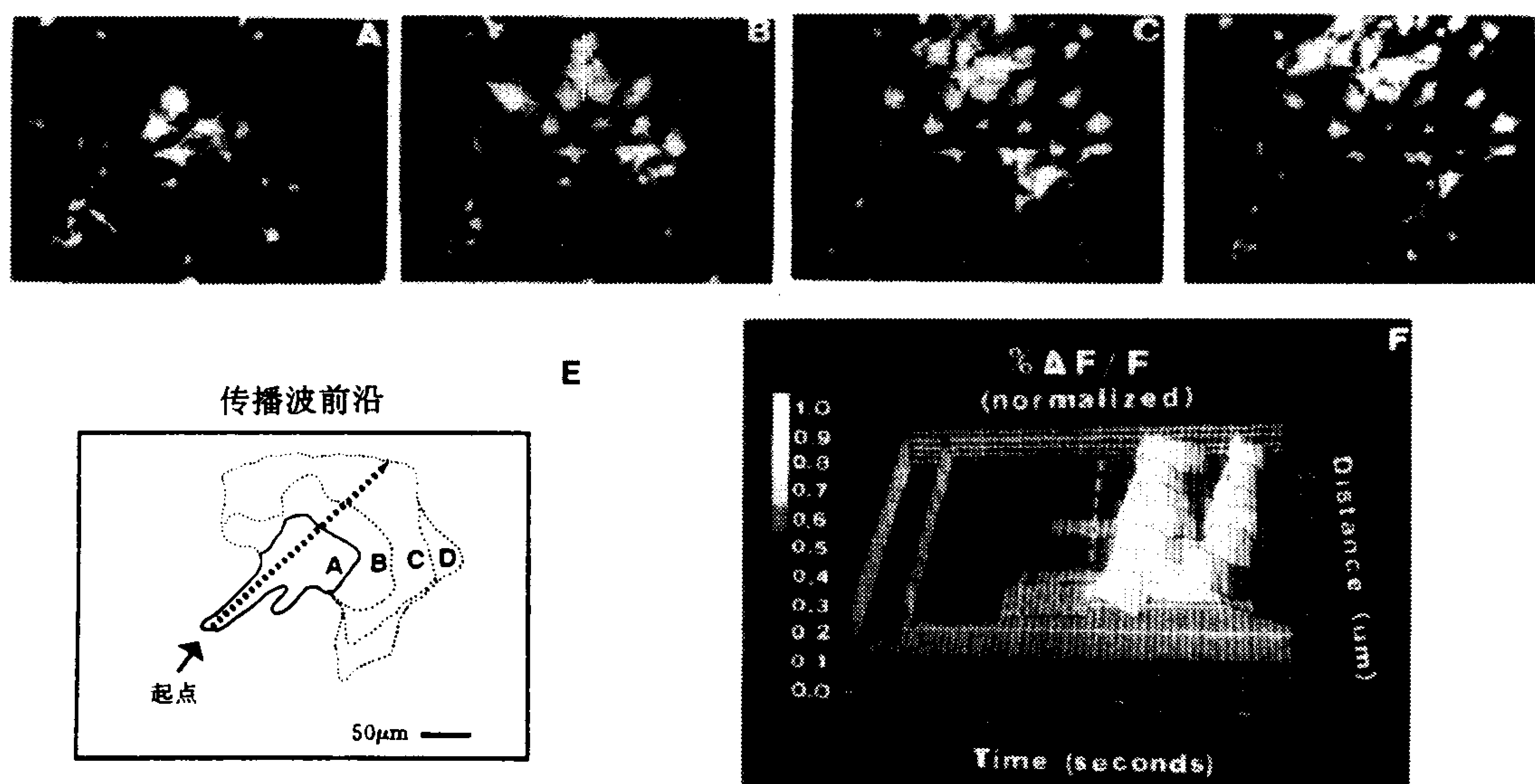


图3　谷氨酸刺激的星形胶质细胞间传播的 Ca^{2+} 攀升的波。A～D.荧光变化图象,在胞间波开始后 6、12、18 和 24s 摄得。A 中的箭头指示波始发的细胞。E. 以连续波前沿所绘直线,从 A～D 获得。点线代表横穿 8 个不同星形胶质细胞的 350μm 轨迹。F. 沿 E 轨迹间隔 50μm 取 8 个点绘制三维时程曲线。距离轴代表沿 E 轨迹距始发波细胞(A)的距离。直线是波开始的时间点。当 Ca^{2+} 升高时,灰度标尺由黑色向白色移动。在时间 = 0s,经 40s 基线后,谷氨酸在所有 8 个细胞同时形成一个峰。每个细胞的荧光回到攀升的基线,之后随时间缓慢上升。在施加谷氨酸后 180s,两胞间波的第一个发动,以白色峰示。第二个胞间波于 250s 在同一细胞发动, 且路径相同。胞间波以平均 15±3μm/s 的速度传播(8 次实验的 10 个不同波)。标尺:200μm。

当钙波到达时,可能只有特定的缝隙连接打开,以便钙和(或)第二信使扩散。

约 100nmol/L 浓度谷氨酸可使星形胶质细胞产生 Ca^{2+}_i 峰,其中 50% 在近 300nmol/L 时有反应。谷氨酸浓度也能影响振荡是否发生、振荡频率及是否能观察到胞内和胞间波。平均振荡频率随谷氨酸浓度增加而增加[谷氨酸浓度:相关频率(Hz)(此处应为周期,原文误为频率,译者注)。0.1μmol/L:24.7;1μmol/L: 16.5; 10μmol/L: 14; 100μmol/L: 11.3]。在低浓度(小于 1μmol/L),星形胶质细胞的不同区域不同步地闪烁,胞内波典型地只通过细胞的部分区域传播。在高浓度(1～10μmol/L)较常观察到通过整个细胞传播的胞内 Ca^{2+}_i 波,且胞内波开始向相邻细胞传播。在更高浓度(10～100μmol/L),胞间波开始长距离传播。在 1mmol/L 谷氨酸时,大多数细胞显示胞内 Ca^{2+}_i 阶跃上升,但少有振荡,且无胞间波。

为确定谷氨酸是否通过已知的神经胶质 Na^+ 或 Cl^- 依赖性谷氨酸摄取系统来诱导 Ca^{2+}_i 峰及后继波,将这些离子用胆碱和羟乙基硫酸替换。在无 Na^+ 生理盐水中,星形胶质细胞显示初始峰和在正常生理盐水中出现的三种相同的细胞反应类型。类似地,无 Cl^- 生理盐水并不阻断星形胶质细胞对谷氨酸的反应。这些结果提示,谷氨酸是通过不同于已知的星形胶质细胞谷氨酸摄取系统的受体起作用的。

为研究膜表面 Ca^{2+} 流在被观察反应中的作用,在无 Ca^{2+}/EGTA 生理盐水中进行实验。谷氨酸仍然可以在无 Ca^{2+} 溶液中诱导 Ca^{2+}_i 增加和几周振荡,提示谷氨酸可以从胞内钙库中释出 Ca^{2+}。当胞外 Ca^{2+} 不存在时,既未见基线的长时攀升,也未见持续振荡,表明持续 Ca^{2+} 攀升(即阶跃反应)和持续振荡需要膜表面 Ca^{2+} 流。

用特异的谷氨酸受体激动剂证实,在星形胶质细胞上具有亲红藻氨酸和使君子酸受体,但没有 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体。虽然持续反应仍需要膜外 Ca^{2+},但使君子酸(100μmol/L)可通过诱导初始 Ca^{2+} 峰和后继的振荡来模拟对谷氨酸的反应。施加红藻氨酸(100μmol/L)后,每个细胞都显示单个 Ca^{2+} 阶跃攀升而无后继振荡。有趣的是,红藻

氨酸在无 Ca^{2+} 外液中明显没有作用，提示谷氨酸和使君子酸一定是部分地通过不被红藻氨酸激活的受体起作用。加有甘氨酸（10μmol/L）的 NMDA（100μmol/L）没有作用。在无 Ca^{2+} 外液中对使君子酸和红藻氨酸的不同反应可作如下解释：亲使君子酸受体主要从胞内钙库中释放 Ca^{2+}，而亲红藻氨酸的受体主要激动膜表面 Ca^{2+} 内流。

近来报道，海马星形胶质细胞具有谷氨酸受体介导的离子通道是亲红藻氨酸和亲使君子酸亚型，但可能不是 NMDA 亚型。红藻氨酸可能通过去极化和电压门控 Ca^{2+} 内流，或可能通过促进 Ca^{2+} 内流的一些第二信使系统的激活来升高 Ca^{2+}_i。另一方面，使君子酸在星形胶质细胞中诱导的作用是通过代谢型受体完成的，该受体激活肌醇-1,4,5-三磷酸（IP_3）的产生和动员胞内钙库的 Ca^{2+}。已知使君子酸促使在星形胶质细胞中肌醇的更新，而这里报道的平均振荡频率是与 Ca^{2+}_i 振荡和 IP_3 更新相联系的那些系统是一致的。

Ca^{2+}_i 波经由一种胞内第二信使的转运通过缝隙连接来进行胞间传播。缝隙连接是脑中星形胶质细胞的一个显著特征，并且用电子显微镜和染料通透实验在培养的星形胶质细胞得到证实。IP_3、一些其他 PI 代谢产物、Ca^{2+} 本身和电流流动都是这里假设的缝隙连接的信号传导中的潜在介质。尽管电流流动可作为一个连接偶合的因素，但胞内 Ca^{2+}_i 波的缓慢传播排除任何简单的电紧张传递机制。这是一种化学波。

在培养的星形胶质细胞观察到许多对兴奋性神经递质谷氨酸的振荡和非振荡反应。脑中的星形胶质细胞通常互相偶联而且位于释放谷氨酸的神经终末附近。考察下面的问题是激动人心的：神经细胞或星形胶质细胞释放的谷氨酸是否可以在一个脑区诱发星形胶质细胞的 Ca^{2+}_i 反应，并通过星形胶质细胞群的活动对远区的谷氨酸活动产生后继影响。星形胶质细胞在癫痫、局部缺血和其他疾病状态中的作用需要进一步研究，在这些疾病中，存在局灶性损害且由于升高的胞内钙，在初始损伤的远处有进一步损伤。在这些组织中，谷氨酸水平升高常常是特征性的，且星形胶质细胞群可能是破坏性钙的来源。广泛的星形胶质细胞群的例子是，在任何 CNS 损伤周围迅速产生的胶质细胞瘢痕。在瘢痕中，星形胶质细胞参与信号传递的情况尚待考察，但这是一种神经元的参与被压抑的系统。谷氨酸浓度明显地编码成各种形式的振荡和传播，提示这一系统适应长距离信息传递，为脑的信号传递提供了一个新途径。

参考文献

Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ (1990): Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science* 247:470－473

Federoff S, Vernadakis A (1986): *Astrocytes － Biochemistry, Physiology, and Pharmacology of Astrocytes, vol. II*. New York: Academic Press

Sera HF, Bundgaard M (1986): The neuronal microenvironment: A comparative view. *N Y Acad Sci* 481:1－6

Shank RP, Aprison MH (1988): Glutamate as a neurotransmitter. In: *Glutamine and Glutamate in Mammals II*. Boca Raton: RC Press

Ann H. Cornell-Bell, Steven M. Finkbeiner,
Mark S. Cooper, and Stephen J. Smith
韩明虎 译 杨雄里 校

神经生长因子

神经生长因子（NGF）一词是用来描述具有以下特性的大分子物质，即在体外实验中它能诱导胚胎感觉和交感神经元快速长出茂盛的神经纤维（见图1）。这种快速、特异的效应提供了检测该物质存在和判定其是否生物来源的一种简便可信方法。

历史上，曾将小鼠肿瘤接种于 3d 龄鸡胚，发现从宿主脊神经节长出的神经纤维支配着该肿瘤组织，这首先引起人们对当时尚一无所知的 NGF 作用的注意。最初的解释归因于新生细胞的快速生长和组织化学特性作用，后来则为如下假设所修正和取代：即植入的肿瘤组织释放一种能选择性促进来自交感和感觉神经节纤维生长的可溶性因子。这种假设已被体内生物检测所证实。

NGF 在神经发生中的作用

已鉴定的 NGF 靶细胞是：(1) 交感神经长型肾上腺素能神经元的大部分；(2) 构成脊神经节 50% 至 60% 的小型的迟分化神经元；(3) 正常情况下源自神经嵴的嗜铬细胞；(4) 肥大细胞。

新近研究显示，中枢神经系统内一些细胞群也是这种蛋白质的效应细胞。已确认的 NGF 靶细胞与其他细胞对 NGF 作用的反应有相似的模式：即在

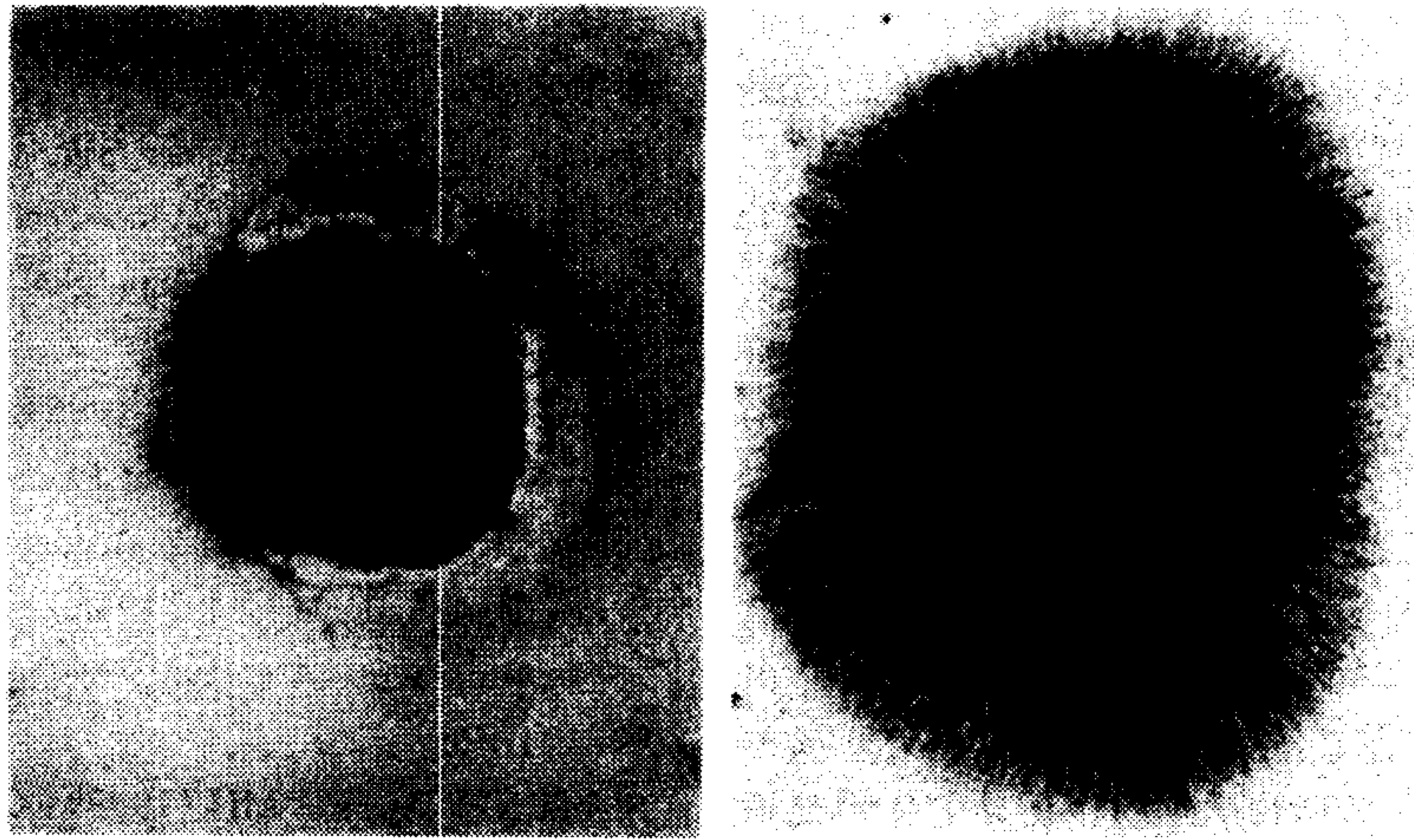


图1 8天龄鸡胚感觉神经节37℃培养24h后显微照片。培养液中加入(右图)和不加入(左图)10mg/L神经生长因子蛋白。

个体发育早期反应最强,而后逐渐减弱,但在成年期反应持续存在。

在交感神经细胞早期个体发育阶段,NGF表现了三种实验性显著作用:即营养、分化和神经趋向性。体内和体外实验表明,NGF的营养作用在早期个体发育阶段是显著的。发育中的生物体,若通过免疫学、药理学或外科学方法剥夺NGF,则导致交感神经NGF效应细胞死亡。体外实验还发现,如果培养液中不加NGF,这些细胞既不能长出轴突也不能存活。NGF明显的分化作用依赖于给予此蛋白质后,细胞表型表达的定型或促进作用。这种作用还体现在细胞体积增大、细胞骨架构建、轴突生长和分支以及通过酶的作用来影响递质的合成,例如儿茶酚胺生物合成过程中的限速酶及酪氨酸羟化酶。在体内,神经趋向性表现在引导神经纤维向实验性NGF化方向生长。在体外,这种神经趋向性明确体现在引导神经元轴突沿标定的NGF浓度梯度生长。

NGF受体系统和靶细胞的种系发生特征。

分别用鸟和哺乳动物细胞进行的两种不同体外实验都明确显示:从鱼类到人类都存在具有能促进神经纤维生长活性的小鼠NGF样蛋白。进一步研究发现,非洲爪蟾蝌蚪的中枢神经系统中大量神经细胞对所给予的鼠NGF能产生效应,NGF能促进硬骨鱼视觉系统的再生。这些发现以及在两栖类动物检测到*NGF*基因都清楚地表明,不仅*NGF*基因而且NGF蛋白和NGF蛋白识别与传导信号系统受体都具有进化保守性。另外,小鼠NGF对靶细胞的效应谱及重叠性提示低等脊椎动物NGF受体系统神经细胞数目比高等脊椎动物多。

NGF分子及其基因

通过有效的体外检测,快速筛选NGF来源成为可能。已发现NGF的两种主要来源,即几种毒蛇的毒液和小鼠颌下腺。随后又发现NGF还来源于豚鼠前列腺和牛精液。这些腺体或分泌物中每毫克蛋白质含有的NGF量通常达微克级水平。多种脊椎动物的大量正常和新生细胞中都能合成少量但仍可以测出的NGF。

NGF是一种蛋白质,其一级结构(氨基酸序列)最先从小鼠颌下腺纯化的分子上得到阐明。它是一种由两个相对分子质量为13 250的相同亚基通过非等价键聚合而成的二聚体。从蛇毒、豚鼠前列腺和牛精液中纯化的NGF也有类似的一级结构。最近的研究鉴定了小鼠颌下腺NGF的mRNA,它是编码了307个氨基酸残基(活性型式NGF由118个基酸残基组成)的一个相当大的前体,这一发现表明,像一些激素和特异生长因子一样,NGF蛋白只是前体蛋白的一部分。它由特异性蛋白酶在特定位点加工而成。在小鼠颌下腺,据认为这种特异蛋白酶与NGF结合形成大的多的分子复合物——7S NGF。这种复合物由三种不同分子组成:α亚基,功能尚不清楚;γ亚基,具有蛋白酶活性;β亚基,具有生物活性的NGF。虽然这种复合物在小鼠颌下腺匀浆液和唾液中都能检测出,但在其他大量或小量NGF来源中是否存在尚未确定。β-NGF其C端缺失8个氨基酸残基,N末端缺失精氨酸产生的仍有生物活性的较小的分子,依其沉降系数称为2.5S NGF。

小鼠*NGF* mRNA分离后,啮齿动物和人的*NGF*基因也相继被克隆。初步的研究表明*NGF*

基因存在于鱼类和两栖类动物。*NGF* 基因结构以及由此推断的蛋白质序列在哺乳动物(从啮齿类到灵长类)以及在非哺乳动物中都高度保守。

作用机制

NGF 作用于靶细胞是通过存在于质膜表面的高亲和力受体介导的。对于不同的靶细胞,K_d 值介于 10^{-11}mol/L 至 10^{-9}mol/L 之间。用于筛选 NGF 生物来源的体外生物检测实验所需 NGF 最佳浓度为 $2.5\times10^{-10}\sim5.0\times10^{-10}$mol/L 这一数值与这些神经细胞上的 NGF 受体 K_d 值相当。NGF 受体存在于未分化靶细胞质膜和已分化细胞的树突和轴突上。NGF 与受体结合后,发生受体配体复合物内化以及再分布于不同的胞内组分,而进入溶酶体的 NGF 最终被破坏。NGF 自神经末梢被内化后沿神经纤维逆向运输至核周体。通过不同手段阻断逆向运输或对抗外源性给予 NGF 作用,都将导致靶细胞死亡,说明这种逆向运输至少对 NGF 的营养和促进存活是至关重要的。目前还不清楚是否有一种或多种受体类型介导不同的 NGF 作用,也不清楚这些受体是否通过迄今尚未鉴定的第二信使来传导信号。通过第二信使($cAMP$, Ca^{2+} 等)不同的机制放大 NGF 信号,是 NGF 或 NGF 受体复合物对一些细胞内结构或组分(如细胞基因组、细胞骨架)的直接作用形式,而这些结构或组份由于其重要的功能或位置,控制着细胞其他多种功能。

NGF 作用于受体几分钟后,就可以检测出靶细胞的形态、超微结构和化学变化;数小时或数天后这种变化更为显著,范围也更大;它们包括氨基酸和其他营养的跨膜摄取、增加促进特定种类 mRNA 及相应蛋白质产物的合成,以及提供轴突生长和延伸的外力衍生结构的细胞骨架成分的组构。这些合成代谢的变化伴随着葡萄糖摄取和氧化酵解的增加。这种靶细胞对 NGF 的多型反应在某些细胞尤为明显,例如源自于大鼠嗜铬细胞瘤的 PC12 细胞株。在 NGF 存在下,PC12 细胞由致瘤性、非分化、增殖性的表型转化为有丝分裂静息性、产生突触的细胞类型(与正常交感神经细胞非常类似)。

NGF 作为神经元和非神经元生长因子的典型范例

NGF 的发现促进了寻找具有选择性刺激特定细胞增殖和分化的肽类分子的研究。由于 NGF 首先被鉴定、测序以及被证实在体外和完整生物体内具有重要生理作用,因此在这些因子中处于特殊的地位。迄今为止尽管 NGF 仍是唯一被鉴定的神经营养因子,但其他神经营养因子也有望得以鉴定。

NGF 和其他生长因子可作用于表皮细胞、成纤维细胞、ematopoietic 细胞等细胞类型,这一发现同时也为认识肿瘤转移生物学基础开辟了新途径。有些癌细胞产生的因子不仅可以刺激癌组织自身的增殖,而且还可以侵犯宿主细胞(如肿瘤坏死因子-α、血管生成生长因子等)。表皮生长因子的受体与许多可导致肉瘤形成的基因产物有很高的同源性。血小板释放的据认为与损伤后伤口愈合有关的一种因子与一种可导致几种类型细胞转化的细胞蛋白质(原癌基因产物)有相同一致的结构。在数量有限的与转化有关细胞蛋白质中,生长因子在正常和病理生物进程中具有重要作用。以 NGF 为代表的分化生长因子迄今为止只显示与分化有关,这与促分裂因子不同,后者本身就是癌基因或和癌基因有相似的性质。这些蛋白质的适当或不适当的表达最终结果是导致细胞分化或肿瘤化。

NGF 在神经-内分泌-免疫系统中的作用

近年的 NGF 研究发生了较大的转向,因为人们注意到 NGF 的作用范围不仅限于以往已知的能促进交感和感觉两种外周神经元系的分化,而且已扩展到其他神经和非神经细胞。新发现的 NGF 效应细胞属于血液-免疫系统、基底前脑核胆碱能系统以及与神经内分泌功能有关的中枢神经系统其他细胞类型。另外的研究还表明,NGF 能在下丘脑一些核团合成。呈攻击性行为小鼠血中 NGF 含量显著提高。这些结果和先前的一些发现都支持这样一种假设:NGF 可通过调节神经免疫内分泌功能来实现机体内稳态。

参考文献

Buecker ED (1948): Implanation of tumors in the hind limb field of the ecbryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. *Anat Rec* 102: 369 - 390

Calissano P, Cattaneo A, Aloe L, Levi Montalcini R (1984) The nerve growth factor. In: *Hormonal Proteins and Peptides*. *Vol*. 12. Li CH, ed, pp 2 - 47, New York: Academic Press

Greene LA, Shooter EM (1980): The nerve growth factor: Biochemistry, synthesis, and mechanism of action. *Annual Review of Neuroscience* 3: 353 - 402

James R, Bradshaw RA (1984): Polypeptide growth factors. *Annual Review of Biochemistry* 53: 259 - 293

Levi-Montalcini R (1952): Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Annals of the Academy of Science* 55: 330 - 343

Levi-Montalcini R, Aloe L, Alleva E (1990): A role for nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Prog in Neuroendocrinimmunology* 3:1-10

Thoenen H, Barde YA (1980): Physiology of nerve growth factor. *Physiology Review* 60:1284-1335

Rita Levi-Montalcini, Pietro Calissano

何 成 译 路长林 校

神经纤维瘤基因

1990 年,人们鉴定了引起 I 型神经纤维瘤(NF1)的基因,并测定了这个由几千对碱基组成的大基因序列,目前,正着手研究阐明该病的生化特征。NF1 以周围神经组织肿瘤和皮肤牛奶咖啡斑为主要特征,但是临床表现多种多样,并且 NF1 病人患癌症,特别是神经组织的恶性肿瘤的危险性增加。虽然该病是常染色体显性遗传,但是半数病例发生新生突变,这种高突变率只是 NF1 许多令人费解的方面之一。*NF*1 基因的发现及其特征使人们有希望了解 NF1 和进行新的复杂的诊断,最终可能采取有效的医学治疗。除此以外,*NF*1 基因的发现还有更加广泛的重要性,因为根据已知脱氧核苷酸(DNA)序列推测的蛋白质的特性,可将 NF1 蛋白归于控制细胞生长和分化的蛋白类。所以全世界从事研究正常细胞机制以及改变信号途径导致肿瘤形成的工作者对 NF1 蛋白极其感兴趣。

基因的寻找

因为大多数遗传疾病的生化过程是不清楚的,所以只能通过"逆向遗传学"研究来获知:即人们必须首先发现基因,然后通过翻译遗传密码,才可能确定蛋白质产物,NF1 的研究就是这样进行的。*NF*1 基因的发现始于 1987 年发现遗传连锁,即 NF1 与已知的靠近人 17 号染色体着丝粒的 DNA 片段共同遗传的研究进行到鼎盛时确定的。最早的连锁研究指出导致 NF1 的突变只位于数千万对 DNA 碱基中,一个大得足以包含几百个基因的区域。突变区域的确定是由于观察到两个与 NF1 患者不相关的细胞在 17 号染色体的 t(1;17)和 t(17;22)间有移位,该区域是根据连锁标志确定的。逻辑推测 *NF*1 基因应该位于两个断点之间或靠近两个断点。后来,建立起人鼠杂交瘤细胞系,发现诱导的 17 号染色体易位只能是人的 DNA 存在于鼠的 DNA 背景中;这些细胞系提供了十分重要的有关被易位中断区域的信息,发现该区域被大约50 000个碱基对分隔。

国立癌症研究所的 Arthur Buchberg 为我们提供了一个小鼠白血病基因,*evi*-2,定位于小鼠的 11 号染色体;小鼠这条染色体携带有在人 17 号染色体上发现的基因。人们发现 *evi*-2 序列在人的 *DNA* 中得到保留,正好位于 *NF*1 两个易位间的区域,人的类似基因 *EVI*2 在人的组织中被转录。以克隆的 *EVI*2 为起点,分离、克隆及物理作图安排断点区域内的重叠 DNA 片段。这些克隆使人们能够从患有和不患有 NF1 人的 DNA 中探查匹配的序列。

下一步是鉴定可能在 NF1 发生改变的编码元件。*EVI*2 是显而易见的候选基因,但是没有发现可以将 NF1 患者的 *EVI*2 与非 NF1 患者的 *EVI*2 区分的缺失或其他的变化。然后在断点区域内发现了另外两个基因,至少一个有希望成为 *NF*1 基因,因为它代表了一种活跃在中枢神经系统的蛋白质(少突胶质细胞-髓磷质糖蛋白)的编码基因。但是,像 *EVI*2 一样,两种基因都未能在 NF1 患者中出现突变,即使是单个碱基的改变。所有三个基因都是在同一方面,面向着丝粒转录。

***NF*1 基因的鉴定**

持续检查许多病人的 DNA,最终检测到三种 *NF*1 特异缺失,位于由两个已知的易位打断的区域内,其中最小的缺失将 11kb 的基因组 DNA 移走而没有中断任何已知的基因,这段 DNA 片段与小鼠 DNA 有很强的同源性。该序列的保守性提示存在另一候选基因。事实上,部分保守区域曾出现在以前已测序的跨越 t(17;22)断点的 3.8kb 基因组片段中。以此片段为探针,从小鼠巨噬细胞的 cDNA 文库中分离出一个克隆,然后这个克隆又从人胎脑的 cDNA 文库中鉴定出许多阳性克隆。因为基因组序列是已知的,所以几乎立即就鉴定出 DNA 中几个外显子的界限。在 NF1 患者的 cDNA 编码区发现几种能加以推测的无功能肽的单碱基对突变。芝加哥大学的 Francis Collins 小组报道了另一种发生在其中一个外显子上的突变,插入 500 个碱基对。现在已清楚,*NF*1 是一个大基因,有许多外显子分散在至少 350kb 基因组 DNA 中。

目前,我们所理解的 *NF*1 基因结构如图 1 所示。我们的实验结果表明两个易位断点中断基因转录,在另一位 NF1 患者身上发现的缺失只是将外显子从 *NF*1 基因中移走;在另外两个病人及其患病后

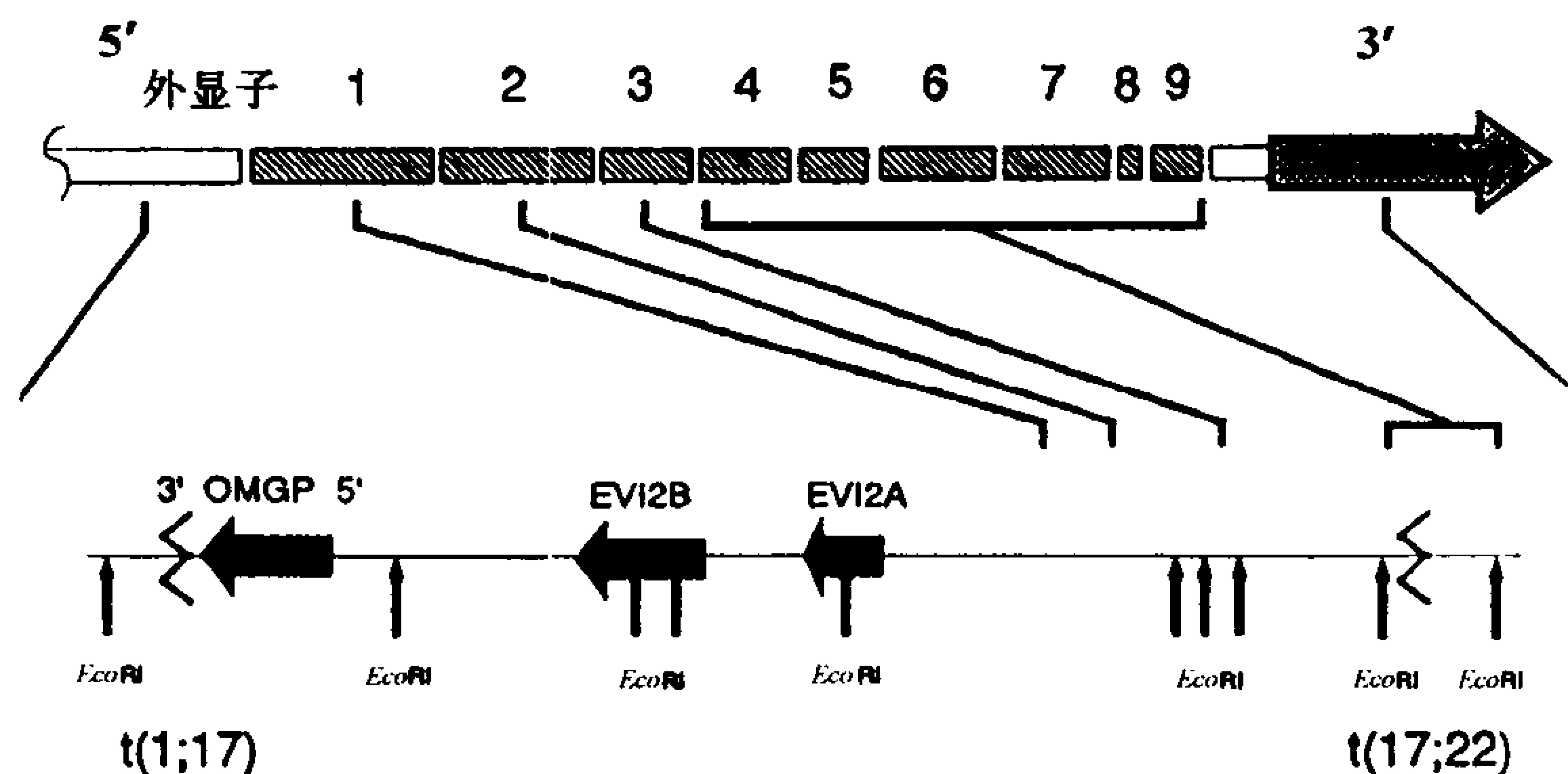


图 1 部分 *NF*1 基因的结构以及该区域基因组作图。该作图定向为着丝粒在左边。交叉线画成阴影的是已测序的外显子,大箭头代表转录方向。锯齿线表示 t(1;17)和 t(17;22)的断点,其间有 50kb～60kb 碱基分隔。通过体细胞杂交细胞的 Southern 分析作图移位,基因组 DNA 的 *Eco*RI 限制作图是从克隆的粘粒构建的。*NF*1 的外显子数目已确定,这只展示该区域以外的其他外显子。

代身上发现的点突变被认为是灭活基因。如图 1 所示,*NF*1 基因的一个大内含子包括了以前鉴定的位于易位断点内的所有三个基因,但是 *NF*1 基因面向端粒反向转录。这种现象在人类基因组文献中尚无先例,只是报道过一单个基因,功能不清楚,在基因组其他部位也有拷贝,植入到因子 VIII 基因的一个内显子中。植入 *NF*1 的三个基因是单拷贝的,*NF*1 中的突变如何影响它们的转录,以及是否可能是 NF1 表现多样性的原因,都有待于进一步研究。

*NF*1 基因的特征

在部分 *NF*1 DNA 序列第一次发表(1990 年 7 月)的几星期内,一项有关推测的 NF1 肽序列与已知蛋白质类的研究提示,NF1 蛋白与哺乳动物的 GTP 酶激活蛋白及酵母中相对应的 IRA1 和 IRA2 的催化区域有功能类似性。这一提示意义深远,因为已知这一家族的基因与控制细胞生长和分化的机制有关。当它们由于突变而改变时,与原癌基因如 *ras* 的正常的相互作用可能中断,继而发生肿瘤。

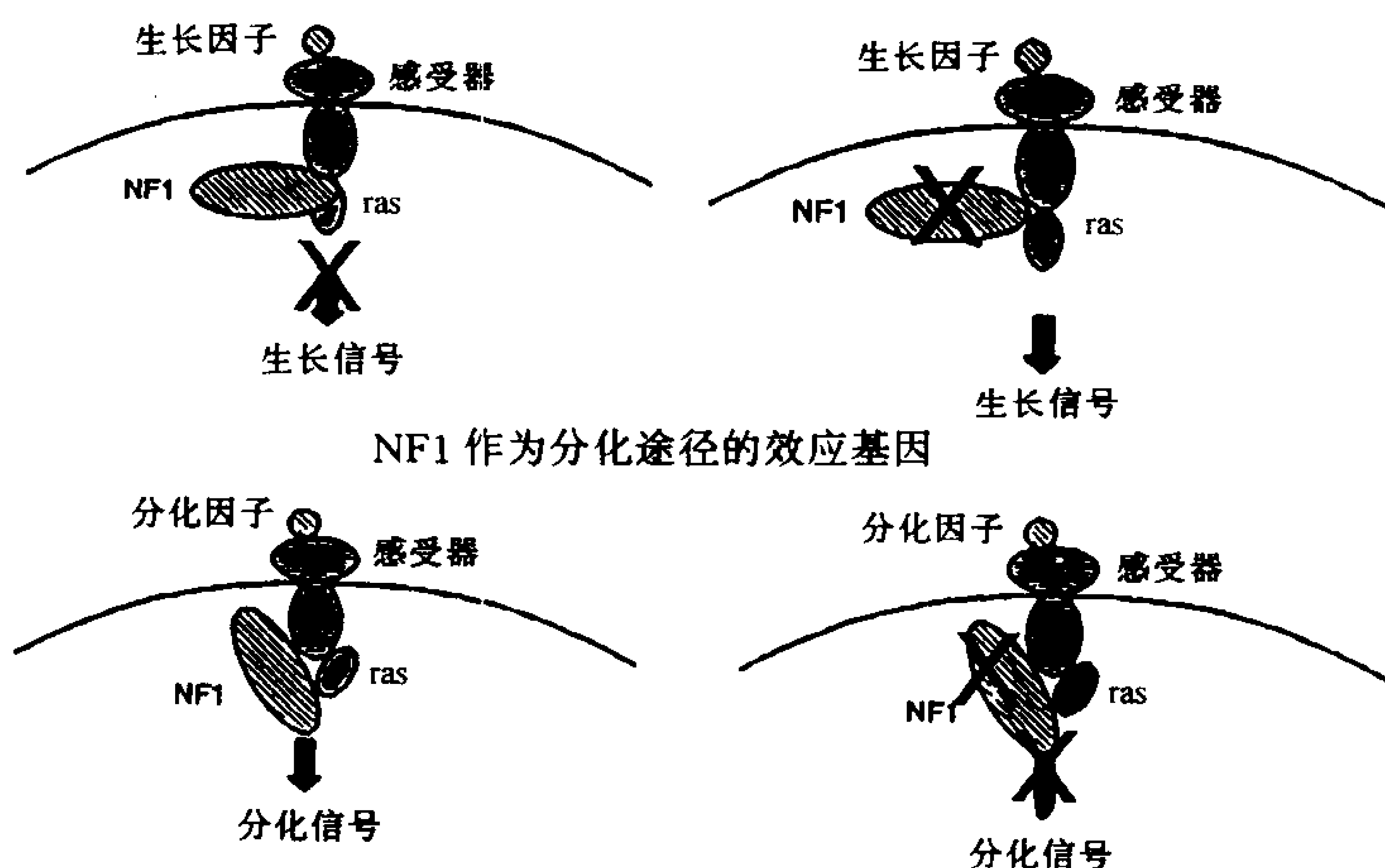


图 2 两种 NF1 缺陷的病理生理学模型。模型 1(上面一组)NF1 蛋白丢失允许非调节性生长;模型 2(下面一组),细胞分化受抑制。

初步的研究已提示 NF1 蛋白产物的催化区域能与哺乳动物的 *ras* 和酵母的 *RAS* 基因产物相互作用,并且以高度特异性方式进行。NF1 肽加速体外 GTP 结合(即激活)型 ras 蛋白的蜕变,*NF*1 基因对酵母中 IRA1 和 IRA2 的突变体起补体样作用。

NF1 肽与 GAP 和 IRA 蛋白的功能类似性提示

有关NF1中的肿瘤发生,存在两个分子病理生理学模型。一个模型如图2上面一组所示,正常发挥功能的*NF*1基因下调ras介导的生长信号;另一模型如图2下面一组所示,正常的*NF*1基因产物是ras介导的分化信号的效应基因。每个模型中,*NF*1产物的丢失将导致异常的细胞生长。

参考文献

Cawthorn R, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, Robertson M, Dunn D, Gesteland R, O'Connell P, White R (1990): A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 62:193-201

Viskochil D, Buchberg A, Xu G, Cawthorn R, Stevens J, Wolff R, Culver M, Carey J, Copeland N, Jenkins N, White R, O'Connell P (1990): Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 62:187-192

Wallace M, Marchuk D, Andersen L, Letcher R, Odeh H, Saulino A, Fountain J, Brereton A, Nicholson J, Mitchell A, Brownstein B, Collins F (1990): Type 1 neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 249:181-186

Xu G, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, Dunn D, Stevens J, Gesteland R, White R, Weiss R (1990): The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 62:599-608

Ray White

董 艳 译 路长林 校

神经毒气

神经毒气,或更确切地称为神经毒剂,是一类剧毒的抗胆碱酯酶的有机磷化合物的总称,其化学性质与一些杀虫剂(对硫磷、马拉硫磷)相似。这类化合物以无色、相对无味的液体形式存在。通常用于装备武器(炮弹、火箭、炸弹),并制成烟雾剂或优质喷雾剂进行投放。一般认为,这类化合物中最重要的有四种:塔崩(GA)、沙林(GB)、索曼(GD)和VX(GA、GB、GD、VX的化学结构见图1)。在杀虫剂的研究过程中,德国首先发现了这些毒剂,1938年,德国政府认可了这些毒剂的军用潜力。二战期间,德国军队开发了塔崩、沙林和索曼。虽然大量制造了这些毒剂,但从未使用过。在两伊(伊朗-伊拉克)战争中,塔崩是这类毒剂在军事冲突中使用过的唯一有记录的一个例子。沙林和VX是美国产神经毒剂的代表,而索曼是前苏联的标准神经毒剂的代表。这些化合物都是乙酰胆碱酯酶的强烈抑制剂,它们的毒性表现主要是神经系统乙酰胆碱调节障碍的结果。

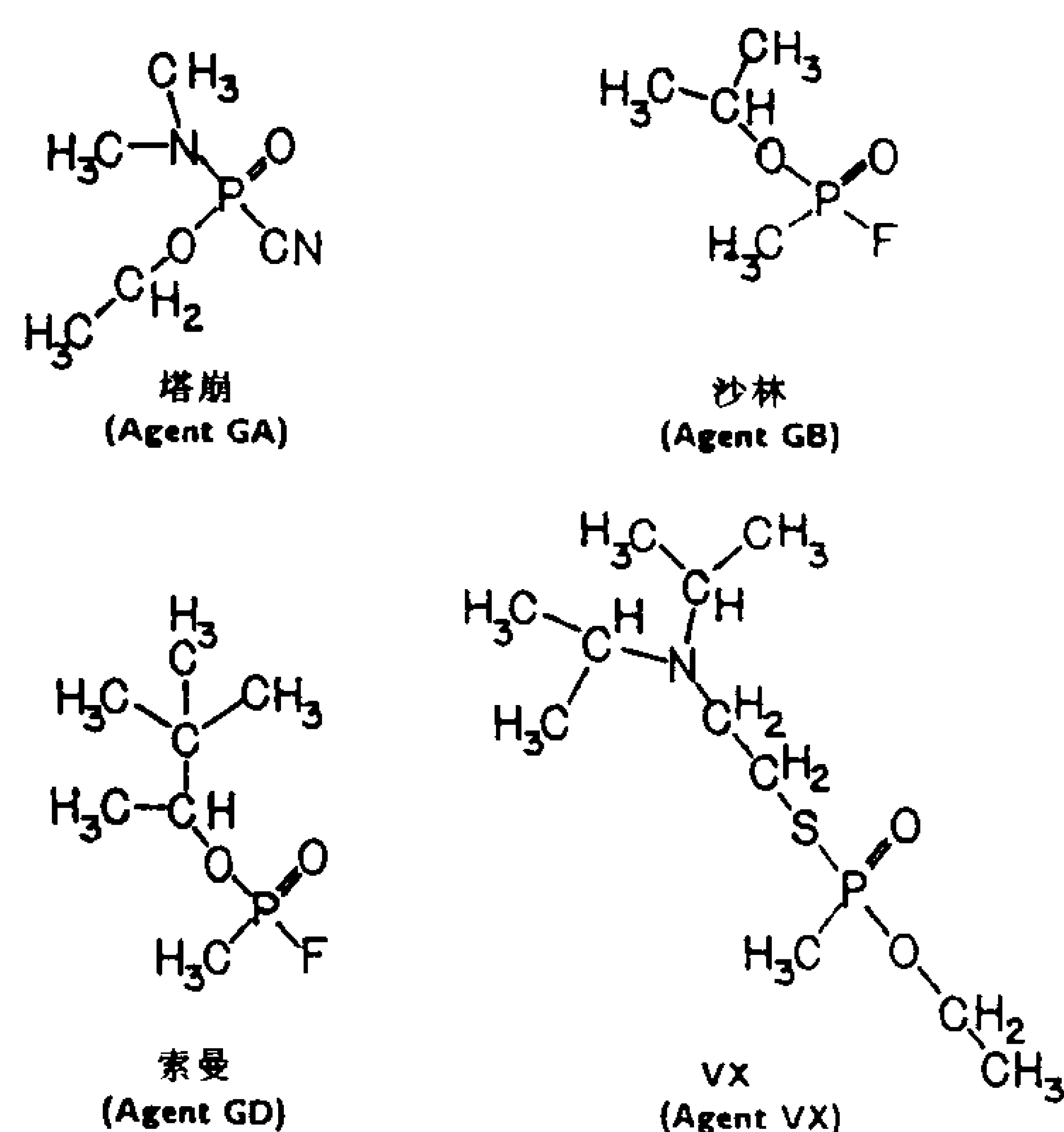


图1 四种重要的神经毒气的化学结构。

每种神经毒剂的物理特性很大程度上取决于它的疏水性。塔崩、沙林、索曼的挥发性与水相仿,在环境中能很快分解,仅能用于短效的汽雾损伤剂。相反,VX挥发性很低,能很快穿透渗入皮肤,在环境中分解极慢,它是一种长效的透皮损伤剂。据估计,这些毒剂对人的平均致死剂量范围为1.5~0.4mg。虽然有些其他的化合物或毒素(如蓖麻毒、肉毒素)要毒得多,但价格低廉,制作方便和快速发挥毒性作用则是这些化合物能继续作为重要的军事威胁手段的主要特点。采取人体防护措施(如充气面罩、手套、隔离衣)和严格的防污操作是防御这些毒性物质作用的最有效的措施。没有采取防护措施和训练无术者在神经毒气袭击事件中成为受害者的危险性最大。

神经毒剂发挥其毒性作用主要通过抑制酶家族中的胆碱酯酶,包括分解神经递质乙酰胆碱(ACh)

的乙酰胆碱酯酶(AChE)。该酯酶的抑制是不可逆的,酯酶活性的恢复依赖新酶的合成。所有这些毒剂均具有较高的亲脂性,很容易进入中枢神经系统。AChE 的抑制,导致自主神经节、神经肌肉接头和整个中枢神经系统中 ACh 的快速和过量地堆积。其中毒症状为胆碱能系统的毒蕈碱和烟碱受体的过度刺激,表现为:瞳孔缩小(瞳孔显著收缩)、支气管收缩、喉头痉挛、气管支气管分泌增加(呼吸道内有过量液体存在)、出汗增加、大小便失禁、肌束颤动和震颤并最终麻痹、中枢神经系统源性惊厥、由中枢神经系统发出的呼吸冲动丧失。上述症状的严重程度和有关表现很大程度上取决于接触毒剂的途径和程度。这些症状可在吸入毒剂后几分钟内出现。急性致死作用是由于中枢和外周两系统障碍合并引起的呼吸衰竭所致。在这些毒剂之间相同剂量所引起的中毒类型、中毒症状及严重性没有明显的不同。

神经毒剂中毒的治疗主要集中在几个方面。预防和改善中毒症状的主要措施是:(1) 给予抗胆碱药阿托品;(2) 用肟类复活剂以复活被毒剂抑制的酶,如磷啶;(3) 必要时用抗惊厥药苯二氮䓬治疗惊厥。抗胆碱药如阿托品能阻断 ACh 对中枢和外周毒蕈碱受体的过度刺激,从而对症地改善过度分泌反应和减轻中枢呼吸冲动丧失的程度,但阿托品不能减轻通过烟碱受体过度刺激的中毒症状。烟碱受体刺激所产生症状的逆转,主要依靠肟去复活被抑制的酶。像其他有机磷抗胆碱酯酶化合物一样,神经毒剂和 AChE 的活性部位进行磷酸化作用。肟类化合物是亲核性化合物,能从该活性部位解离出磷原子,从而恢复酶的活性。然而,用肟类化合物治疗神经毒剂中毒者,常由于以下几个因素而显得复杂化。第一,由于抑制剂-酶复合物的结构各不相同,给予肟以恢复酶的活性取决于特定的毒剂。第二,这种磷酸化的酶要发生脱烷基反应,称为"老化",其生成物酶-抑制剂复合物对肟复活剂有耐受性。各种毒剂的老化速度各不相同,索曼最快(min),而其他则慢得多(h)。第三,肟类化合物是季铵类,难以穿透血脑屏障,因此,中枢神经系统内被抑制的酶的复活甚少。虽然吡啶肟(HI-6)可颉颃传统认为最难对付的毒剂——索曼,显示出良好的前景,但到目前为止,尚未开发出能同时颉颃所有毒剂、具有相同治疗效果的一个肟类化合物。对于那些由神经毒剂引起惊厥的患者,用苯二氮䓬治疗是必要的,以便减轻持续惊厥引起的脑损害。已经证实,先用氨基甲酸盐类药物如吡啶斯的明进行预处理可以提高能被阿托品、肟和苯二氮䓬有效治疗的毒剂的中毒剂量。据认为,这是由于氨基甲酸类能可逆性封闭胆碱酯酶池中的一部分,从而避免那些对肟类治疗无效的毒剂(索曼和塔崩)的不可逆抑制。

一般而言,"G"类化合物(GA, GB, GD)的毒性在不同种族中是不同的。这类毒剂在啮齿类动物产生中毒反应的剂量比高等种族的要大,其次序一般为:小鼠>大鼠>豚鼠>兔>猫>狗>猴。据认为,这主要是某些蛋白质(脂族酯酶、羧酯酶)的存在,这些蛋白质能与毒剂非特异性地结合,这种结合本身不产生任何毒性反应。然而,VX 是 AChE 相对特异的抑制剂,不同种族动物对其的毒性反应基本一致。

动物反复接受亚致死剂量的神经毒剂,虽然会严重地降低 AChE 水平,但其某些生理和行为方面会产生一定程度的耐受性。耐受性的产生主要取决于毒剂的剂量、AChE 被抑制的程度和重复接受毒剂的间隔时间。重复接受毒剂可使许多脑区中毒蕈碱受体下调,这可能是产生耐受性的一个重要因素。动物接受近致死剂量的神经毒剂后,存活者的心、脑受到损伤,这些损伤至少部分是由于中毒急性期持续惊厥的结果。这些存活的动物可发生学习性和非学习性行为的长时程减退。人类突然受神经毒剂袭击和灵长类动物有控制地接受沙林,都能出现脑电图异常(β、σ 波增加,θ 波减慢、α 波减少和 REM 睡眠增加)。在接触毒剂一年多后,这些异常仍然明显。

当代医学研究致力于开发出能增强标准治疗措施疗效的预防性药物,开发出能有效地对抗所有标准毒剂的肟类药物,并制订出一套治疗方案,它能把中毒引起的躯体和中枢神经系统方面的后遗症以及参与神经毒剂致毒的非胆碱能作用减少到最低程度。

参考文献

Dunn MA, Sidell FR (1989): Progress in medical defense against nerve agents. *J Amer Med Assoc* 262: 649 – 652

Koelle GB, ed. (1963): *Cholinesterases and Anticholinesterase Agents*. Heidelberg: Springer-Verlag

Taylor P (1985): Anticholinesterase agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed*, Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds, pp 110 – 129 NY: MacMillan Publishing

See also in *Encyclopedia of Neuroscience*, Acetylcholine, acetylcholine esterases.

Fred Samson, John H. McDonough, Jr.
姜开余 译 顾振纶 校

神经病学检查:同时双重刺激法

历史背景

在神经病学检查中使用同时双重刺激法,其目的是检测单侧感觉障碍的存在,而这种障碍在常规使用单个刺激物时可能不甚明显。19世纪80年代生理学家Jacques Loeb发明这项检查,用于研究狗单侧皮层局灶病变对视觉的影响。Loeb报告,患有这类病变的狗可对两个视野的单个刺激物发生适当反应,但如两侧视野同时给于相同的刺激物,病变对侧视野则不能感受这种刺激物。柏林的神经病学家Hermann Oppenheim不久就采用了这种检查方法,定名为"双重刺激法",主要应用于触觉通路的检查。纽约神经病学家Morris B. Bender在二次大战期间和战后一段时间进行了一系列广泛研究,指出该检查方法的临床和理论意义,此后该法开始广泛应用。Bender曾报道21例偏瘫病人,患侧单个刺激时触觉正常,但应用同时双重刺激后,其中15例显示某类感觉障碍。这些研究引起临床医生很大的兴趣,经过一段时间后该项检查即成为临床神经病学检查的一个固定的选择方法。

方法说明

同时双重刺激法系在左右两侧视野和听觉范围内同时(或时间先后相差很短)应用两个强度假设相等的刺激物,如系触觉刺激则使用于躯体两侧。检查的标准操作要求两刺激在躯体两侧对称点,但也常有将两刺激物置于不对称点,例如面部和手臂。正常反应是报告看见、听到或感受到两刺激。异常反应可报告多种形式,多数是病人报告仅感受一个刺激(缺失)。但是,病人也可报告一视觉刺激物较另一视觉刺激物暗淡或模糊,或一触觉刺激较另一触觉刺激明显或减弱,这种现象称为"模糊"。此外,病人对刺激物的定位也可发生错误,例如报告在躯体一侧感受到两个刺激物。

还有其他不同的操作方法。例如在相对感受范围内同时应用一个光刺激和声刺激,或如在"头-手"试验中那样,在躯体同一侧应用两个刺激。曾有报告在两手掌内应用两个不同的刺激物,要求病人说出这些触觉刺激物(如砂皮纸、海绵橡皮),是检出"缺失"特别有效的方法。

机制

有关双重感觉刺激条件下反应障碍机制的主导理论,是根据如下一般原则,即对机体施以强度不等的刺激,强刺激可抑制机体对弱刺激的反应。该理论得到感觉正常病人中实验研究的支持,这些研究显示同时给于强度不等的刺激,对弱刺激可发生"缺失"或"模糊"的反应。单侧脑病变患者,由于病灶区信息传递受损,即使相等强度的刺激亦如强度不相等者。物理强度相等的刺激物到达病损半球,其生理强度较健全的对侧半球减弱,故其反应大有可能被抑制。按照该理论合理的解释,如果检查方法符合一定的要求,病变半球应对单个刺激显现感觉障碍。但是经典型临床研究阐明,病人尚能感受单个出现的刺激,对于对侧出现的成对刺激却不能感受。尽管这些刺激物均高于阈值,但问题是病人对单个刺激作用的阈值是否恰恰处于正常范围则尚无定论。事实上许多在双重刺激条件下显示感觉缺失的病人中,患侧的刺激阈值常有升高,这种情况很有可能发生。

第二个理论是将注意障碍作为双重刺激时缺失和其他反应障碍的基础。许多临床观察与该理论一致。要求感觉缺失病人将其注意集中于患侧刺激,部分(不是全部)病人可诉说感受双重刺激法的两个刺激。感觉反应的同侧缺失(即对健侧刺激的反应)在临床报告中一般不予重视,但这种现象并不少见,并可看作注意无定向性损害意义的一种表现。最后,左侧刺激的缺失反应特别多见,这也与右侧半球中的注意机制障碍有关,如果这种障碍很严重,则可产生左侧弥漫性的忽视。

神经病学意义

临床研究已有结论,同时双重刺激法反应出恒定的一侧障碍是单侧脑病变有力的证据(应注意脊髓疾病患者在双重刺激条件下也可出现缺失反应,但这项措施很少用于该类疾病的检查)。同时,这项检查还有肯定的半球内定位意义。双重触觉刺激缺失主要见于额顶叶病变患者,视觉缺失见于枕顶叶病变患者,而听觉缺失则为颞叶病变患者。弥漫性脑皮层病变痴呆患者可表现为固定一侧或无法定向的缺失。如缺失固定于一侧,提示在疾病过程中对侧半球有更广泛的损害。无法定向的缺失提示弥漫性注意力障碍。

临床实际中的应用

神经病学检查中的双重刺激法被经典地应用于临床怀疑单侧脑功能障碍者,但这种明确指示脑功能障碍的感觉障碍却不能用常规方法检出。从19世纪80年代以来,Loeb将两片肉置于狗的两侧视野,Oppenheim用针刺病人的两侧皮肤,双重刺激法

所采用的措施没有实质性的变化。现代使用晃动手指对照法检出视野缺失，刷或抓前臂皮肤检出触觉缺失。显然，操作中两个竞争刺激的强度和持续时间均没有加以适当对照，而这两个变量在双重刺激条件下已知可影响病人的反应结果。另外，检查者在探查单侧感觉障碍时其不自觉的偏差可影响操作的正确性。因此，对痴呆或"注意缺失障碍"之类注意缺陷患者的检查中，应考虑到或许会存在某种不可靠的检查结果。唯有用可控制的检查技术替代目前通常使用的简易粗糙的操作方法，双重刺激法才能成为一种真正有意义的诊断措施。

参考文献

Bender MB (1952): *Disorders in Perception*. Springfield, IL: Charles C Thomas

Benton AL (1956): Jacques Loeb and the method of double stimulation. *J Hist Med* 11:47 - 53

Benton AL, Levin HS (1972): An experimental study of "obscuration". *Neurology* 1176 - 1181

Mesulam M-M (1981): A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 10: 733 - 755

Schwartz AS, Marchok PL, Flynn RE (1977): A sensitive test for tactile extinction: Results in patients with parietal and frontal lobe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 40:228 - 233

Schwartz AS, Marchok PL, Kreinick CJ, Flynn RE (1979): The asymmetric lateralization of tactile extinction in patients with unilateral cerebral dysfunction. *Brain* 102:669 - 684

Arthur Benton, Abigail B. Sivan

吴润冠 译 蒋雨平 校

神经营养因子

本世纪初 Forssman、Ramon y Cajal 和 Tello 把神经营养物质定义为：神经系统发育过程中所见的轴突生长的方向性和特异性的一种解释。在发育过程中，成神经细胞发育成分裂后期可迁移的轴突，沿着弯曲但明确的路径通过组织，最终在那些神经元之间及无神经元的靶组织中建立突触联系。另外，细胞的成熟最终导致电兴奋膜的发育和中枢神经系统内通过少突膜质细胞及外周神经系统的许旺细胞产生轴突的髓鞘化。最后贮存神经递质的释放或相应受体的反应必定被上述事件所选择。

神经营养或容许因子是那些细胞外物质，与那些能确定基因程序表达的特殊因子或指导因子相比它们可以定量调节特定神经细胞群的代谢机制，在发育早期，神经胶质细胞和其他卫星细胞分泌这些因子调节神经的分化。现已证明损伤后外周的许旺细胞和海马的非神经元细胞合成和分泌神经营养物质。在一定的培养条件下，组织培养的培养基因也有神经营养活性并受限于来自各处的神经胶质细胞。虽然几种营养因子已被确认并具有自己的特征，但是这些营养因子家族中仍然有许多相似之处。目前许多有关神经营养因子方面的知识都来自对神经生长因子蛋白的研究。

NGF 是多聚体蛋白，它对脊椎动物交感神经元和胚胎感觉神经元的发育、存活、再生等方面起重要作用。用 NGF 处理，可使感觉和交感神经节肥大、代谢活性和神经递质合成增加以及轴突的过度生长。在中枢神经系统，NGF 可诱导胆碱能合成酶——乙酰胆碱转移酶的生成，NGF 也有助于基底前脑在传入神经切断损伤后或进入衰老期的神经元的存活。已经确认环境中 NGF 水平将影响脊椎动物交感及感觉神经元细胞的程序死亡和突触减少。组织一旦出现神经支配，被支配组织即可作为 NGF 的一种来源，当 NGF 逆行传送到神经元胞体则能保持神经元的分化状态。NGF 也可以特异性诱导外周神经元轴突顺序生长。在中枢，基底前脑胆碱能神经元合成的 NGF 受体顺向转运到皮层或海马神经末梢，和皮层或海马靶细胞分泌的 NGF 结合，然后经内化及逆向转运到基底前脑神经元细胞体。对于 NGF 敏感神经元，NGF 在神经元发育的其他方面可作为容许或营养制剂。

NGF 是由 α、β 和 γ 亚单位组成的蛋白质，NGF 亚单位的组成随着组织来源的不同而变化。现已从小鼠颌下腺、几种蛇毒、豚鼠前列腺、牛精液浆、牛的精囊和人的胎盘组织中纯化出 NGF，只有 β-NGF 具有促神经生长活性。从小鼠和蛇纯化出的大分子量 NGF 是一种无活性贮存形式，它与有活性的 β-NGF 保持平衡。有关其他来源的 NGF 的四级结构了解甚少。在小鼠有 β-NGF 的 C 端除去精氨酸残基使其不能和 α-NGF、γ-NGF 结合，但并不影响它的生物活性。小鼠颌下腺所合成的 β-NGF 前体，由 γ-NGF 加工成 β-NGF，这是否是一个激活过程还不清楚。β-NGF 是由两个相同多肽所组成的基本蛋白，等电点为 pI = 9.4，多肽的相对分子质量从小鼠的

13 250至人的14 500。γ-NGF(小鼠、蛇)是一种精氨酸酯酶,而 α-NGF(小鼠、人)和 γ-NGF 有相同的序列但缺乏酶的活性。小鼠和人的 *NGF* DNA 序列已获得,人的 *NGF* 基因定位于 1 号染色体。

一些组织含有神经营养活性并作用于支配该组织的神经元上。现已证明 CNS 和 PNS 的损伤将会引起神经营养活性物质和神经毒性物质的分泌,然而这些损伤诱导因子尚未被纯化。另一些神经营养因子已被纯化。脑源性神经营养因子(BDNF)已被纯化到均一状态,等电点(pI)为 10.1,相对分子质量为12 300。BDNF 的氨基酸序列和 NGFβ 亚单位的同源性大于 50%,BDNF 分子能够和 PC12(嗜铬细胞瘤细胞)上的 NGF 受体部分结合。这种猪脑源性神经营养因子能增加体外分离培养的鸡感觉神经元的存活,对移植的视网膜有促进轴突生长的作用。还有一些因子如:成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子在中枢或外周也显现神经营养作用。另一种神经营养因子由大鼠神经鞘瘤细胞系分泌,它可以促进培养的鸡胚睫状神经元轴突生长,这种睫状生长因子的等电点(pI)为 5.5,相对分子质量为200 000。还有一种睫状神经节因子从鸡眼睛中纯化获得,相对分子质量为20 000(pI = 5.0)。有意思的是 NGF 是一种既可促进神经元存活又可促进轴突生长的神经营养因子,而睫状神经营养因子活性能够分为两种非常不同的分子种属。睫状神经营养因子含有一个多聚鸟氨酸结合的促轴突生长因子(PNPF)和一种可溶的促进存活的营养因子。到目前为止发现的生长因子系列和它们对不同神经元作用的重叠性提示,生长因子从它们作用的靶组织方面来说是退变的。

在体注射抗 β-NGF 血清,降低 NGF 水平能导致交感神经切除。小鼠和大鼠在子宫内暴露于 NGF 抗体都能除去它们的感觉神经系统。像其他的蛋白质激素一样,NGF 结合到细胞表面受体并立即内化,然后它可定位于溶酶体样囊泡,有事实证明它可能和细胞核上有关元件结合。直接将 NGF 或 NGF 抗体注入胞质或细胞核无作用,提示,表达的活性与受体有关。虽然早期有关交感和感觉神经节的研究发现 NGF 受体具有较高的平衡解离常数(K_d),然而最近的动力学研究证明,双向 Scatchard 作图结果和两种结合活力一致, K_d 分别为 10^{-9}和 10^{-11}mol/L,高亲和受体是低亲和受体的 20 倍。高亲和受体、I 型或缓慢解离-慢受体(文献中三种等价的术语)K_d 常数现为 10^{-11}mol/L,而最流行的低亲和受体、II 型或快解离受体 K_d 常数为 10^{-9}mol/L。已报道的肾上腺髓质、脑、许旺细胞、星形细胞和原始淋巴细胞上存在 NGF 受体。尚没有确切证据显示两种不同的 K_d 对应已报道的 NGFR 的不同分子种类。有证据支持这一假设即高亲和受体(I 型)NGFR 可能是轴突伸长所必需的。同样因为细胞上 NGF-R 的 I 型到 II 型的转换机制尚未建立,因此需建立对 NGF 反应的但不依赖于 NGF 而存活(以前从未暴露于 NGF)的细胞系,显示两种类型的 NGF-R。据认为 NGFRII 蛋白和一假想的受体-相关蛋白相互作用产生对 NGF 的高亲和结合。

对移植的原代培养细胞进行 NGF 合成的研究已得出较明确的结果,然而经切除强制性神经支配可刺激该组织分泌神经营养活性物质。在建立的克隆细胞系中,有报道合成并分泌的 NGF 蛋白复合物比 β-NGF 大,这和 NGF 蛋白由亚单位组成的假设一致,后者认为 NGF 是含有亚单位的蛋白质,其亚单位的解离/结合度具有显著的可调性。小鼠 S180 肉瘤细胞系,过去是 NGF 活性物质的来源,其合成和分泌的 NGFα、β 和 γ 亚单位不同于从小鼠颌下腺纯化的 NGFα、β 和 γ 亚单位。大鼠的 C6 神经胶质瘤细胞系已建立 NGF 的合成和表达,雌二醇可选择性增加大鼠 β-NGF 的合成,β-肾上腺素能激动剂可刺激 NGF 假想前体的形成。有意思的是 C6 细胞也显示 NGFR,提示自分泌效应的神经系统中起作用的也包括神经营养因子。

参考文献

Perez-Polo JR, Foreman J, Jackson G, Shan D, Taglialatela G, Thorpe LW, Werrbach-Perez K (1991): Nerve growth factor and neuronal cell death. *Molecular Neurobiology* 4:57 – 91

Thorpe LW, Stach R, Morgan B, Perez-Polo JR (1989): The biology of nerve growth factor: its interaction with cells of the immune system. In: *Neural Control of Reproductive Function*, Lakoski J, Perez-Polo JR, Rassin D, eds, pp 351 – 369, New York: Alan R Liss

J. Regino Perez-Polo
侍 坚 译 路长林 校

恶心与呕吐的神经生理学

生物学意义

呕吐是最复杂的神经反射之一，涉及躯体和植物运动神经元特殊的短暂形式的活动。尽管恶心与呕吐在临床范围内常常可能是疾病的症状(如颅内压升高、幽门狭窄、迷路炎症、食物中毒)或者是药物治疗(如抗肿瘤化疗)的副作用，但它们是保护身体以免意外摄入毒素的重要生物学结构系统的组成成分，记住这一点是重要的。通常根据味觉、嗅觉和视觉的提示力图避免危险因子的摄入，但不是所有毒素都有苦味或警戒色，以致可能不小心被服下。因此，一旦毒素进入体内，就很需要有一种能觉察和排斥毒素的装置，该系统可位于吸收前(如胃肠道黏膜)和吸收后(如血液循环)部位。

呕吐有一个奇怪的特点，即能被广泛的刺激所引起。摄食毒素引起的呕吐是将毒素排出，这是完全适当的。与此相反，大多数临床和自然刺激，诸如运动和妊娠引起的呕吐是不适当的，因为呕吐后刺激依然存在。然而，能引起呕吐反射的刺激都需要激活一个触发系统。

尽管呕吐反射可发生在鱼(如鲨鱼)、两栖类(如蛙)、鸟类(如鸽)和大多数哺乳类(特别是食肉动物)，但啮齿类(如大鼠)和兔形动物(如家兔)没有呕吐反射，原因尚不清楚。但一般认为这些种族的动物有敏锐的味觉系统，能避免毒素的摄入，也可能它丧失了某些对呕吐反射必须的中枢环路，或可能有解剖学特征(如有长而狭的腹腔食管)，因而很难排出胃内容物。没有呕吐反射的动物实际有“作呕”反射(“gag”reflex)。用作催吐研究的动物有猫和狗，而且愈来愈多地采用雪貂(食肉动物)和臭鼩(食虫动物)。

运动的组成成分

不管如何触发呕吐反射，运动的组成成分是相同的。在这一点上，可将该反射看作为一种刻板的运动程序。

呕吐前或前驱期 在上消化道内容物真正排出前，已发生许多自主性运动变化，特别是在胃肠道

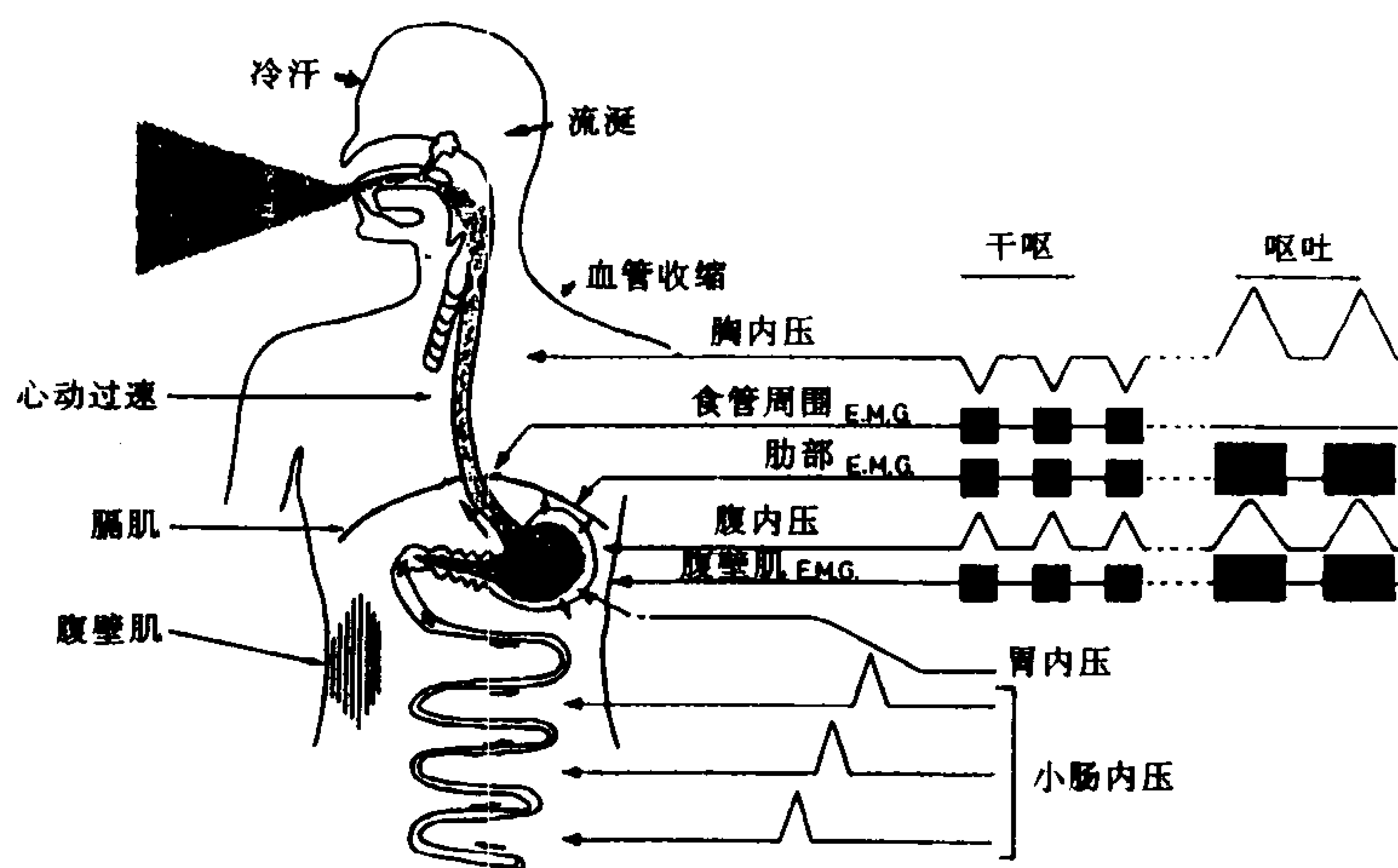


图1 组成呕吐反射的主要内脏和躯体运动变化的综合图。EMG:肌电图。

(图1)，它包含:(1)近端胃舒张把胃中的食物和毒素限制到能排出的部位，主要由迷走传出激活胃肠肌层的非肾上腺素能非胆碱能的抑制性神经，可能以血管活性肠肽(VIP)作为递质。(2)从小肠中段到胃的逆行性巨大收缩波，使先前已排出的污染的胃内容回返到胃内以便排出。在呕吐前，这种收缩还可将碱性胰液和小肠液推入胃，以在呕吐前缓冲胃内容物。这种收缩是通过迷走神经，主要是激活阿托品敏感的胆碱能神经。在呕吐发生时，这些胃肠道变化常常是呕吐的先兆，但也可发生在没有呕吐时。在前驱期还可发生心动过速，皮肤血管收缩和出汗，这可能由交感神经介导。在前驱期还可见到血浆肾上腺素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长素、生乳素和升压素水平的升高。其中有些类似于全身性应激反应(如肾上腺素)，而另外一些(如升压素)可能是恶心的特殊反应。

呕吐期:干呕和呕吐 呕吐是由膈肌、肋间外肌(吸气肌)和腹壁肌(腹直肌、腹外斜肌)的协调的节律性收缩,压迫胃并使胃内容物经食管排出体外(图1)。推进压可超过13.3kPa。在呕吐前常常先有干呕,其区别在于干呕没有胃内容排出。这被认为是由于干呕时在膈神经影响下,整个膈肌发生节律性收缩;而在呕吐时,大部分膈肌收缩,而食管周围区舒张以允许胃内容物排出。干呕的功能(如果有的话)还不清楚。

运动组成成分的协调

组成呕吐反射的运动系统几乎都是用于非催吐反射的。因此,是反射传出的强度、联合和顺序决定着反射的特点。参与调节呕吐的自主性和躯体性运动成分的脑干核团已有部分得到证明(图2),但如何精确协调不同组成成分仍不清楚。特别是必须有内脏和躯体运动核团间的相互作用,以保证胃肠道的变化和其他呕吐前变化先于膈肌和腹肌收缩。是否有一个符合"呕吐中枢"老概念的核团存在仍有争议,但已提出小细胞性网状结构在一定程度上具有这种功能。

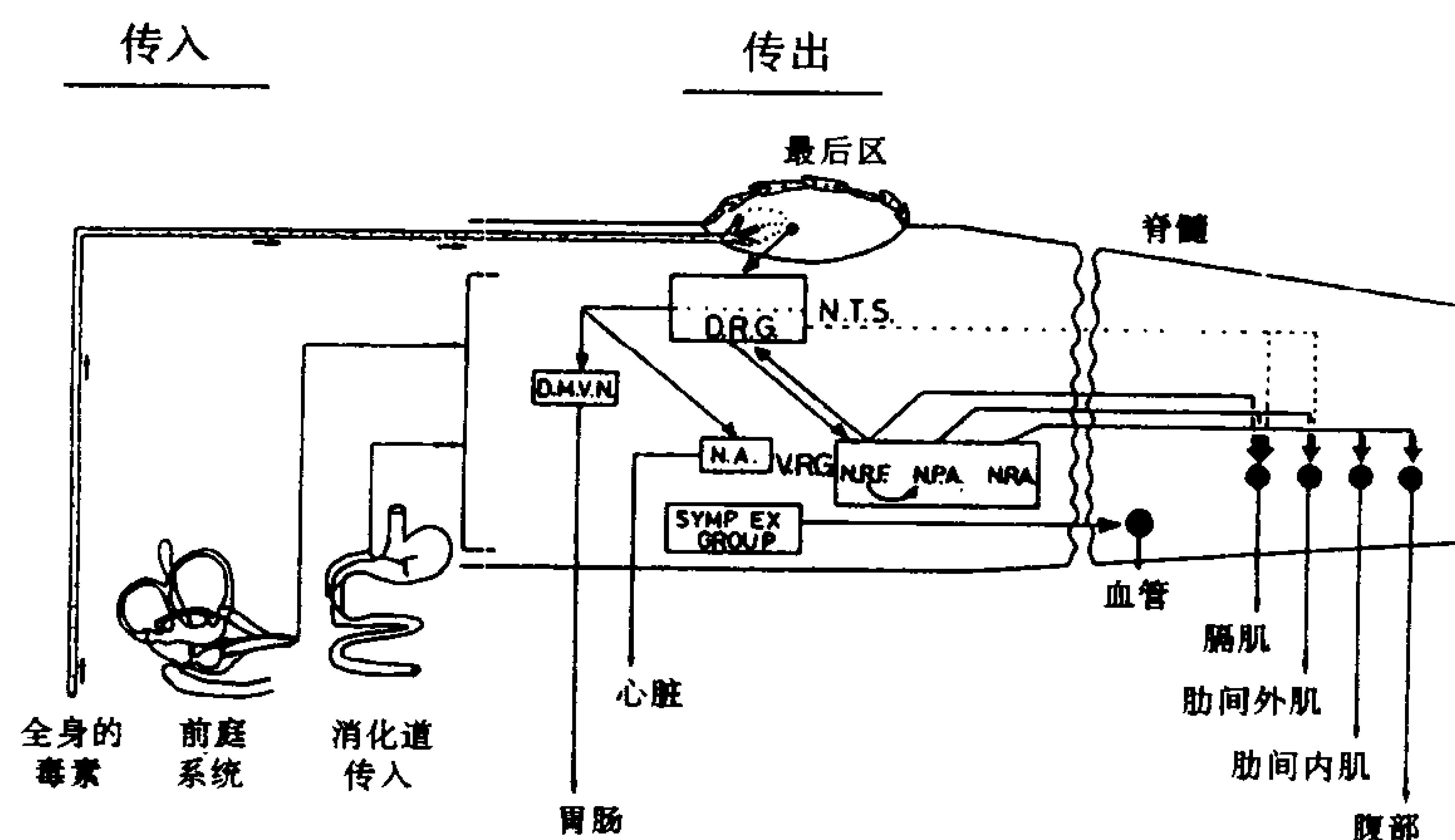


图2 参与呕吐反射的内脏和躯体成分的主要脑干核团的图解。缩写:DMVN:迷走运动背核;DRG:NTS腹外侧的背侧呼吸神经元群;NA:疑核;NPA:旁疑核;NRA:后疑核;NRF:面神经后核;NTS:孤束核;Symp ex group:位于延髓腹外侧的交感兴奋神经元群;VRG:位于NRF、NPA和NRA的腹侧呼吸神经元群。

触发催吐反射

能引起呕吐的大量刺激如何激活上述简图中的中枢通路仍不清楚。但已肯定有三条主要通路,它们提供了各种刺激的框架(图2)。

胃肠的传入 上消化道过度扩张(过饱或运动功能紊乱)、化学性刺激物(如高张溶液或硫酸铜)或食物中毒素(例如植物生物碱,如吐根素,一种临床催吐的吐根成分,或细菌毒素)都能引起呕吐。这些刺激激活机械感受器或黏膜化学感受器,主要经迷走神经中的传入纤维投射到延髓(孤束核和最后区)触发催吐运动通路。在生物学上,这可能是激活呕吐的一条最重要的途径。

最近对雪貂的临床前研究已表明,系统地给抗肿瘤药物和全身辐照引起的呕吐也通过这些传入。来自心脏的迷走传入也可引起恶心和呕吐,并且是心肌梗死时引起这些症状的原因。

最后区 最后区(AP)是位于血-脑屏障和脑脊液-脑屏障以外的、第四脑室最尾端的室周器,这是一个能起化学感受器作用的理想部位。切除研究的结果表明,AP参与多种全身性给药引起的呕吐(如细胞毒性药物,多巴胺D_2激动剂阿朴吗啡)。由此称AP为"呕吐的化学感受器触发区"(CTZ)。用适当的方法激活AP能触发呕吐,这一点已没有争论。但现在认为它还有更广泛的化学感受性作用,参与盐平衡和摄食。由于AP很靠近中枢催吐环路,也是腹腔迷走传入的终止部位,在损毁AP时难免损伤旁侧部位,因而混淆了损毁研究的解释。从目的论观点来看,在CNS中,存在毒素检测器的作用不大。因为毒素一旦吸收进入CNS,已不可能通过呕吐排出。因此,AP的催吐作用可能是它全身化学感受性作用和化学感受性联系的一种反映,这是因为非呕吐种族的动物也存在AP。

前庭系统 1881年Irwin观察到前庭系统(半规管和耳石器)是运动引起呕吐的关键。该研究和其他的研究都得出一个概念:过度刺激是主要触发因素。但这不能说明所有实验结果。目前流行的理

论认为这是一种冲突,有些人认为这是不同型式传入信息间(如来自视觉和来自前庭系统)的差异造成的。也就是一种感觉冲突。而有些人更倾向于认为冲突不是在不同感觉型式之间,而是在一定情景下身体期望发生的与实际发生的情况之间的冲突,这是一种感觉运动或传出-复制(efference-copy)冲突。精神物理学研究支持这两种假说。尽管在几个部位有视觉信息和前庭信息的会聚,例如,第二级前庭核神经元和小脑绒球、小结以及蚓垂区,但还需要有结论性的神经生理学的研究。切除小脑的狗不会发生运动引起的呕吐,但由前庭-小脑激活延髓催吐环路的确切传出通路尚不清楚。

恶心

恶心一词来自希腊语"海舱",它恰当地表达了人们航海的早期体验。尽管我们已知激活上述通路能引起恶心,但产生这种感觉的确切 CNS 通路仍不清楚。主要原因是,虽然动物干呕和呕吐显然与人相同,但我们只能用动物研究恶心的"等效行为",而不是真正的感觉体验(参阅疼痛的研究)。人在呕吐前期,升压素升高可几倍于最大抗利尿水平,由此提出升压素水平可作为恶心的指标,甚至参与恶心的产生。关于胃肠道功能紊乱(如胃窦活动过速)在各种恶心发生中的作用问题,还没有完全解决。但在胃郁积引起扩张的情况下,恶心(和呕吐)可能是激活内脏传入引起的。真正了解恶心是一大挑战,但幸运的是大多数缓解呕吐的药物也可减轻恶心。

恶心的生理学意义看来是对一些会产生恶心的刺激(如污染的食物,航海)引起厌恶。

止吐药物

选择止吐药物有赖于对触发呕吐途径的药理学的了解。因为这种研究仍处于早期,所以止吐治疗往往更多是经验性的。对有些较为熟悉的治疗已有所了解。使用中枢作用的毒蕈碱(如东莨菪碱)或组胺(H_1,如苯海拉明)受体颉颃剂能很好控制运动病。神经生理学研究已证明,它们能调制前庭核的活动。由细胞毒性药物(如氯氨铂)或对癌的放疗所引起的严重呕吐,利用位于迷走传入(见上述)以及孤束核和 AP 中神经元上 $5HT_3$ 受体选择性颉颃剂(如 Ondansetron, Granisetron),70%以上病人可得到控制。由胃肠道运动功能紊乱(如胃排空延迟)引起恶心和呕吐,用刺激运动的药物(如多巴胺 D_2 颉颃剂吗丁啉或 $5HT_4$ 受体激动剂 Cisapride)可缓解,因而有间接止吐作用。运动功能紊乱看来也参与手术后呕吐,也可用类似的方法治疗。妊娠可能是恶心和呕吐最常见的原因,在妊娠开始三个月内约有80%以上妇女可发生恶心和呕吐,其病因学还不清楚。经验治疗的方法是用维生素 B_6 和苯海拉明。考虑到药物对胎儿潜在的副作用,治疗这类呕吐很困难。

我们对十分基础而又十分重要的反射的理解还是非常肤浅的,然而五年来已取得了相当大的进展。合理的止吐治疗的主要进展来自对反射通路的基础研究。

参考文献

Andrews PLR, Hawthorn J (1988): The neurophysiology of vomiting. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2: 141-168

Barnes JH (1983): The physiology and pharmacology of emesis. *Molecular Aspects of Medicine* 7: 397-508

Davis CJ, Lake-Bakaar GV, Grahame-Smith DG eds. (1986): *Nausea and Vomiting: Mechanisms and Treatment*. Berlin: Springer-Verlag

Harding RK, Davison JS, eds. (1990): Nausea and vomiting: A multidisciplinary perspective. *Can J Physiol Pharmacol* 68: 217-345

Paul L. R. Andrews, Pritiranjan Bhandari
黄伟秋 译 端木肇夏 校

起动与记忆系统

近来研究表明人类记忆过程得益于相关大脑的结构与机制,这是由一些不同但相互密切联系的功能系统和亚系统执行的。目前大量的研究针对鉴定这些记忆系统,描述它们的特性和分析它们之间的关系。早期提出的两分法分类如短期与长期记忆、情节与语义记忆、程序与陈述记忆等正在被更为详细的分类方案所取代。

其中有些实验支持的方案被总结在表 1 中。它包括五种主要的学习和记忆系统,即程序记忆、知觉起动、短期记忆、语义记忆和情节记忆。这五种系统的每一种都是庞大和复杂的,包含一些就我们目前所知具有多变性的亚系统。

在该分类条目中主要系统的排列顺序大致与推测的它们的发育顺序一致,程序记忆最先而情节记忆最迟。这些系统的排序也反映了它们之间推测的关系:高级的记忆过程以较低级的活动为基础,而较

低级的系统不依赖较高级系统而运作。

表1不包括学习的初级形式如敏感化和习惯化,因为对于它们与人类学习和记忆的其他类型的关系知之甚少,但一些被广泛应用的分类术语已被列入。语义记忆和情节记忆由于具有一些共同特性,往往被合称为陈述(或命题或事实)记忆。另一个常用的划分是模糊与清晰记忆。模糊记忆是指在未意识到获取信息时的时空协同情形下表达所储存的信息,亦即个体表达所知道但无需记住该知识是怎样、何时或何地获取的。与此相反,清晰记忆是指个体作为自身体验的清楚记忆的表达。

表1 人类记忆系统的分类

主要系统	其他术语	
程序记忆		模糊记忆
知觉起动(PRS)		模糊记忆
短期记忆	陈述记忆	清晰记忆
语义记忆	陈述记忆	模糊记忆
情节记忆	陈述记忆	清晰记忆

程序记忆系统是一个作用系统,它不需要任何识别而在行为中表达。感觉-运动型任务的熟练操作和简单刺激-反应相连的条件化都是依赖程序记忆系统的例子。

另外四种是认识系统,它们中介认识或意识经验的变化。在日常活动过程中,认识记忆系统的计算输出特定地指导明显的行为,但从这种认识到行为的转换不是必需的。实际上,在实验室中是以一种"纯"的经验或思想来分析认识记忆系统产物的,而行为的表达仅仅是作为认识过程特性的指示物。

短期记忆(也指初次记忆)记录和保留接收的信息需数秒钟时间,它可能使个体对来自环境的刺激信息消失后,仍能对现处环境有一个延存的印象。

语义记忆的功能是模仿外部世界。语义记忆代表世界的许多方面,它提供在最广阔感知领域里可能获取并保存的现实知识。如语义记忆可在超乎知觉之上获取物体在空间位置的知识。另一个说明语义记忆功能的实例是将物体、事件或情景(或象征性描述)分类到更高级的概念类型。

情节记忆依赖语义记忆但超出语义记忆的范围。情节记忆的功能是使个体能记住交织在某一时间内其他个人经历中的事件。人们对十分钟前、昨天或更久一些事物的回忆主要依赖于短期记忆、语义记忆,特别是情节记忆。

知觉起动(以下简称起动)是最近加入到不断扩充的记忆主要分类中的。神经心理学家和认知心理学家对它已进行十余年研究。对记忆系统活动的表达而不是程序、语义、情节记忆的思路是最近才产生的。

起动不涉及对最近事件或情节的模糊回忆。它指当词或目标在感知线索消失之后,随后对其进行识别时的一种易化作用。起动是一类非清醒或模糊记忆,因此,当人们不能清楚地记得以前学习过的条目或学习章节后,这些内容仍可产生起动效应。

起动有几个有趣的特性。一是它的作用是无意识的;人们不知道他们识别某种事物的能力是通过某些途径得益于以前接触过的同样或相似的事物。二是它与清晰记忆无关;实验表明,对于人们清楚记得和已被遗忘的以前曾接触过的事物,起动的效能是一样大的。第三,一些实验表明起动作用持续的时间较长,从一张有100个单词的表中挑选出一个熟悉的单词观看几秒钟、超过一年之后仍很容易被发觉具有起动现象。

起动模型

为了系统地研究记忆,需建立实验模型,以便于相对准确地评估各种不同记忆过程的性质和特点。在绝大多数传统的清晰记忆模型中,记忆是按三个阶段的程序来评估:(1)学习期,被测者接触测试物,如一些单词或图片;(2)间歇期,一般持续数分钟或数小时,被测者从事与学习期无关的活动;(3)测试期,被测者回忆学习期的内容和指出测试物(回忆)或者从与学习期无关内容中辨别出测试物(识别)。依照这种基本程序对近期事件的清醒或清晰记忆过程的实验研究已获得大量有价值的资料。

常规的起动实验也包括三个阶段。第一、二阶段与清晰记忆模型相同。起动和清晰记忆实验在测试期明显不同。起动不是要求被测者回忆先前的学习内容,而只是做一项简单的工作即在出示一部分提示后识别被测物,对先前学习内容没有参考作用;一些实验提示代表新的或在学习期没有出现的非学习条目。起动据认为只有在识别以前学习条目的可能性增加时或需鉴别它们的时程减少时才出现与非学习条目的准确性或识别潜伏期相关。

例如在填字测试中,被测者被要求用想到的第一个单词(如TABLE)来完成词填空(如TAB ____),起动更倾向于用以前学过的词而不是用未学习过的词来完成这个词。在一个识别测试中,人们企图经短暂的(如50ms)接触来识别一个词或物体,起

动则表现为对近期学习内容比起新的未学习过的单词有更准确的识别率。

起动和其他类型认知记忆的区别

一项较早的研究发现，脑损伤所致器质性记忆缺失患者其起动通过不同于那些对近期事件清晰记忆的过程所改善。记忆缺失患者以对近期事件清晰记忆的严重损害为特征，而智力感觉和语言能力仍相对正常。这种记忆缺失一般是由于颞中部大脑或间脑区的损伤而造成的。然而有研究表明记忆缺失患者尽管不能清晰记忆测试内容或学习过的章节，但他们在填字或其他模糊记忆测试能力方面的起动效能与正常人相同。因此，起动促进记忆过程显然通过不同于对近期事件清晰记忆起作用的大脑系统，因为通常起动可以发生在清晰记忆缺失患者。

尽管通过对记忆缺失患者的研究表明，起动和清晰记忆具有非常明显的区别，但在对大脑未受到损害或无记忆障碍的正常人的实验仍得出相似的结果。实验中观察到的一个特别重要的区别是比较起动和清晰记忆对语义与非语义记忆的不同效应。已有实验证明，清晰回忆和识别对语义型条目的效能高于非语义型条目。例如，被测者在试验的学习期执行语义型译码操作时（如评价一个词的愉悦度或给一个词下定义等），随后清晰记忆这个词的可能性要比执行非语义型操作（如数单词的元音和辅音）高得多。然而相反，已证明起动的效能在填字或感觉识别操作不受学习操作类型的影响，即在语义型或非语义型译码后起动效应是相等的。

最初在应用熟悉的词作为测试内容的实验中报道了非语义型相比起动不受语义型译码操作的影响，而这种语义型操作却极大地影响清晰记忆。最近在对直观测试研究中观察到同样型式的结果，如在一个实验中，被测者在学习期观看常见物品的线条图，同时也执行语义型译码操作（如想这个物品的常用功能）或非语义型译码操作（计数该物品的顶角）。用一个物体完成操作即给被测者出示学习或未学习过物体的感知片段，让其指出看见这些后首先想到的物品，然后对起动予以评价。在该项试验中对于语义型和非语义型译码操作，起动量的大小是一样的，而对于学习操作的清晰记忆，语义型明显高于非语义型。

起动和清晰记忆的另一个重要区别是起动受测试物的物理形式的影响大于清晰记忆。例如，起动在视觉模糊试验如视觉识别、填字和片段完成试验中可被同时听到的试验单词所减弱或消除。因此表明，此现象是感觉道特异的。相反，清晰记忆趋于不太受这种学习感觉道变异的影响。也有证据表明，起动在学习和测试中可被测试物细微的表面特征变化所减弱（例如在学习单词时是手书，而在测试时是打印体，起动作用就比在学习和测试中用同一种书写型式时减弱）。

以上所述并未列出有关起动和清晰记忆的全部区别。如有证据表明，在记忆期起动不受干扰事物存在的影响，即使清晰记忆对此类干扰作用有很高敏感性。数项研究还显示起动和清晰记忆可产生不同的过时遗忘。另一项差别是起动不受那些影响认识记忆其他形式表达的药物影响。正像所预料的那样，起动和清晰记忆之间也存在一些相似点，但理论上呈现大量的区别，从而导致有关起动本质的一些不同假说。

起动的理论阐述

一种理论假说认为起动可归因于先存在的记忆单元或结区的短暂活动：即看到一个词或物体后自行激活代表它的记忆，这种激活然后很快消退。虽然这种假说可以解释一些实验结果，但却难以解释起动效应在某些特定条件下可持续数日或数星期这样长的时间，它也不能解释对不熟悉的内容（如无意义的词或新奇的图案和物体）即记忆中不存在其所代表的记忆单元，仍能观测到起动效应。

不同的观点认为起动和清晰记忆都是建立在新产生的情节或陈述记忆系统，实验所显示的差异是由于实验对于评估起动和清晰记忆各自需求的不同。特别是认为最标准的清晰记忆实验需要大量的概念性驱动过程：即被试者试图从语义上回忆学习情节。与此相比，执行像填字或认识识别这样的模糊记忆操作更多依赖于数据驱动过程，该过程更大程度是由实验对象的物理特征所决定的。因此是清晰记忆而不是起动从语义型学习过程（认为支持概念型驱动过程）比非语义型学习过程更能获益，而起动比清晰记忆更依赖于外表特征在学习和测试期的相匹配。但这种观点的一个主要问题是它对于记忆缺失患者为什么保留起动不能提供一个满意的解释。

为了解释记忆缺失患者的这种现象，一些研究者提出起动依赖于神经解剖学上与边缘系统结构（最重要的是海马）不同的记忆系统，后者在记忆缺失患者中受损，但这些结构对清晰记忆是必需的。我们最近发展了这种假说的观点，即认为起动依赖于感知表达系统（PRS）：一种前语义系统，包含几种相互作用的亚系统，它们处理有关形式和结构的信息而不包括词语和物体的含义。

在某些实验条件下，进入 PRS 具有高度特异性，暗示的细微变化可极大影响 PRS 中陈述的易接近性。另一个重要特征是：PRS 达到它最佳功能状态比其他认知记忆系统要早。对于患有某种阅读或感觉缺失患者的神经心理学研究也证明了 PRS 的存在。这些研究表明无论词句或物体，获取它们语义和结构知识都可以相互分离，因此提示这两种类型知识是分别表达的。另外运用正电子放射 X 线断层照相技术对词汇学习过程的神经影象学研究得出同样的结论。神经生理学和神经影象学资料均提示 PRS 的神经位点涉及皮层后区包括条纹外的枕部和颞部皮层区。

根据以往所讨论证据：起动不依附语义学习过程而依赖结构型信息，有理由假设前语义系统如 PRS 与起动密切相关。另外，没有理由认为记忆缺失患者 PRS 受到损害，因此可解释这些患者为什么一般起动未受到损害。

应该注意并强调的是，起动概念是一种语义前现象，只适用于在像填字和感觉认知等数据驱动实验中观察到的起动效应。对于主要是概念型驱动的模糊记忆，在正常人和记忆缺失患者中均可观察到起动现象，比如看到一个种类的名称可以列出其中的各种名字。按照 PRS 假说，对于概念驱动的起动效应与数据驱动的具有不同基础，前者似乎依赖于语义记忆。

对于起动现象仍有许多问题有待研究，特别是极少有有关这种现象的神经学基础的直接证据，尽管如此，起动的发现和探索已经为记忆的研究展现了新的前景。对起动进一步的经验研究和理论分析尚需继续予以更大的关注。

参考文献

Musen G, Treisman A (1990): Implicit and explicit memory for visual patterns. *J Exp Psychol* 16:127 - 137

Richardson-Klavehn A, Bjork RA (1988): Measures of memory. *Annu Rev Psychol* 36:475 - 543

Roediger HL, Weldon MS, Challis B (1989): Explaining dissociations between implicit and explicit measures of retention: A processing account. In: *Varieties of memory and consciousness: Essays in honor of Endel Tulving*, Roediger HL, Craik FIM, eds. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates

Schacter DL (1987): Implicit memory: history and current status, *J Exp Psychol* 13:501 - 518

Schacter DL (1990): Perceptual representation systems and implicit memory: Toward a resolution of the multiple memory debate. In: *Development and Neural Basis of Higher Cognitive Function*. Diamond A, ed. New York Academy of Sciences, 608:543 - 571

Squire LR (1987): *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press

Tulving E, Schacter DL (1990): Priming and human memory systems, *Science* 247:301 - 306

Weiskrantz L (1987): Neuroanatomy of memory and amnesia: A case for multiple memory systems. *Human Neurobiol* 6:93 - 105

Endel Tulving, Daniel L. Schacter

孙学军　译　路长林　校

胸腺的神经内分泌学

T 细胞分化主要是在胸腺内进行，其调节除了通过幼稚淋巴细胞与胸腺环境的细胞群之间交换肽能信号，还可通过细胞间的密切接触，以及主要组织相容性蛋白质与 T 细胞受体复合物之间相互作用来进行。目前，有充足的证据表明，神经肽与淋巴细胞在胸腺的多个水平上相互作用。神经肽可来源于不同的部位，如支配胸腺的神经纤维、基质细胞和正在发育的胸腺细胞自身。

神经肽能神经支配

免疫细胞化学分析揭示，在支配胸腺的神经纤维内存在各种神经肽，包括 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、神经肽 Y(NPY)、降钙素基因相关肽(CGRP)、生长抑素(SOM)和脑啡肽(ENK)。从被膜及间隔区到整个皮质特别是皮质-髓质结合部胸腺细胞的神经分支内，有 NE 和 NPY 的共存。也有报道，在被膜下皮质和皮质-髓质交界处有副交感胆碱能与血管活性肠肽(VIP)共存的神经。从免疫细胞化学的资料看，胸腺同受 CGRP 和 SP 能神经纤维支配。但用辣椒素预处理可耗竭胸腺的 SP，而对 CGRP 的浓度却几乎没有什么影响，说明这两种肽有不同的区室化(compartmentalization)。胸腺结构作为肽能纤维的靶器官还有待更精确的鉴定，有着丰富神经支配的血管丛看来也可能是肽能纤维的靶。

合成神经肽的基质细胞

在过去的五年中，不同的研究者也均报道在胸

腺基质的不同细胞群中，存在有免疫反应的(ir) SOM、神经降压肽(NT)、催产素(OT)、加压素(VP)、后叶激素运载蛋白(NP)、神经激肽 A(NKA)及 CGRP。进一步研究发现，多种神经内分泌标志物可以在胸腺上皮细胞中表达：(1) A2B5，一种复杂的神经节苷脂，它可以在星形细胞的前体细胞及神经内分泌细胞(如胰岛细胞，甲状腺滤泡旁的 C 细胞，胸腺被膜下髓质上皮细胞)的细胞膜上表达；(2) 嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A)，是一种与分泌囊泡有关的蛋白质，在胸腺上皮细胞上也能检测到；(3) HISL 与 ID4，是细胞膜糖蛋白，这可用人的胰岛细胞和大鼠的髓样甲状腺癌细胞分别免疫小鼠获得的单克隆抗体得到确认，研究发现，在胸腺上皮的一些成分中有 HISL 和 ID4 的表达。

用免疫细胞化学的方法发现，在 A2B5 阳性上皮细胞内有神经垂体肽和 NKA。此外，源于被膜下的胸腺"保育"细胞(nurse cell)，其上皮成分不仅含有 irOT、VP 和 NP，而且还表达弥散的神经内分泌系统的标志物——神经元特异性烯醇酶(NSE)。由此便建立起一个特殊的微环境，在此环境中，上皮的"保育"细胞和被环抱的胸腺细胞之间可以交换信号。最近有人用"隐性分泌"(cryptocrin)一词来描述这种细胞之间的交流。在胸腺的提取物中能检测到神经垂体肽、生长抑素、前速激肽原 A(SP 和 NKA 共同的前体)、神经肽 Y 的 mRNA。在组织切片上，用原位杂交法检测到前速激肽原 A 和 NPY 的 mRNA，进一步证明了胸腺细胞能合成神经肽。近来发现在人类胸腺上皮的神经内分泌细胞中有 irOT、VP 与白细胞介素-1 共存的现象，这一发现使神经肽与这一经典的细胞因子之间的联系更加紧密了。

胸腺细胞作为神经肽的一个来源

胸腺细胞内检出神经肽代表着在胸腺内整合的神经内分泌功能研究的最新进展，是 Alabama 大学 J.E. Blalock 研究小组有关免疫细胞合成神经肽开创性工作在逻辑上的必然结果。最新实验还表明，胸腺细胞能够合成心房利钠因子(ANF)和一种具有生物活性与免疫反应的促黄体生成激素释放激素(LH-RH)样因子。

胸腺内神经肽受体的表达

胸腺内存在神经肽合成的事实，有力地支持了神经肽在 T 细胞分化中起着生理作用。但要使这一假说得于成立，其先决条件就是靶细胞中要有这些因子的特异性受体存在，然而在这方面研究较少，尽管有报道，不同种系的胸腺细胞和幼稚的 T 细胞上，存在神经垂体肽、ANF 和 LH-RH 受体。一些研究还阐述了与受体功能相偶联的细胞内第二信使的生化特性(如 ANF 受体的 cGMP，神经垂体肽的磷脂酰肌醇通路)。关于与支配胸腺神经相关的神经肽，目前用放射自显影的方法研究，已在血管结构上发现有神经肽受体(如 SP 受体或 VIP 受体)的存在。

神经肽对 T 细胞分化的调制

以上综述的神经解剖学、神经化学及分子生物学的研究，为在 T 细胞个体发育过程中，神经肽和淋巴细胞之间存有的相互作用提供了理论基础。但是神经肽对 T 细胞分化过程的确切作用尚需进一步阐明。如果说支配胸腺神经相关的神经肽有可能参与局部血流调控，那么已有报道说明 OT、VP、NKA 和 LH-RH 也对淋巴细胞有共同促有丝分裂的作用。显然还要做大量的工作去证实这个诱人的可能性，即神经肽积极干预 T 细胞分化这一非常复杂的过程。值得考虑的一个重要事实是，神经肽是分子结构"自身"的内在组成部分，因此，有可能参与诱导 T 细胞的耐受。在这方面，值得一提的是，一些作者已设想在胸腺内有可能找到整个(神经)肽的所有组成部分。在幼稚的胸腺细胞逃避了"自身"肽高反应克隆的清除过程后，胸腺的神经肽也能作为辅助信号，去激活(或抑制)T 细胞系统的发育过程。另外有一种引人注目的可能是，胸腺的神经内分泌细胞作为中枢神经结构与免疫细胞之间的中间物质，从而参与构建神经内分泌的胸腺-淋巴轴(neuroendocrine thymo-lymphoid axis)，中继对早期免疫功能的中枢影响。

参考文献

Bellinger DL, Lorton D, Romano TD, Olschowka JA, Felten SY, Felten DL (1990): Neuropeptide innervation of lymphoid organs. In: *Neuropeptides and Immunopeptides: Messengers in a Neuro-Immune Axis, O'Dorisio MS, Panerai A, eds. Ann NY Acad Sci* 594:17-33

Blalock JE (1989): A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 69:1-32

Ericsson A, Geenen V, Robert F, Legros JJ, Vrindts-Gevaert Y, Franchimont P, Brene s, Persson H (1990): Expression of preprotachykinin-A and Neuropeptide-Y messenger RNA in the thymus. *Mol Endo* 4:1211-1218.

Geenen V, Robert F, Martens H, et al. (1990): Cellular and molecular aspects of the neuroendocrine-im-

mune dialogue in T-cell differentiation. In: Neuroendocrine Perspectives, vol. 9, MacLeod RM, Müller EE, eds. New York: Elsevier

Vincent Geenen, Francoise Robert,
Anders Ericsson, Hakan Persson
许 奥 译 端木肇夏 校

脑中的甾体激素

自1849年Berthold揭示了公鸡睾丸对性行为、攻击性行为和发声行为的作用及已故的Frank Beach、W. C. Young和Daniel Lehrman在多种动物中系统地揭示了性激素和生殖行为的开拓性研究工作以来,已经弄清了甾体激素对行为的影响。最近发现甾体激素作用于脑,产生行为和内分泌作用。通过大脑埋置结晶样甾体激素刺激性行为和显示脑含有甾体激素受体的实验可得到上述结果。这些受体能够和基因组相互作用,改变遗传信息的表达类型,介导甾体激素对行为、对脑结构与功能的长时程作用。最近研究人员的注意力集中到甾体激素对细胞膜的作用,及其继而对细胞功能和神经活动更迅速更直接的效应。此外,脑可能具有合成某些甾体的能力,而不依赖于肾上腺和性腺,这些所谓的神经甾体在脑中可能有独特的作用。

影响基因组的受体

甾体激素和甲状腺激素受体的克隆表明它们同属调节基因表达的DNA结合蛋白的一个特大家族。大脑除含有甲状腺激素受体外,还含有所有六种甾体激素(雄激素、雌激素、孕激素、糖皮质激素、盐皮质激素和维生素D)受体。通过包括自显影在内的直接结合分析,免疫组化和原位杂交组织化学已证实这些受体存在于脑组织中。每一种甾体激素受体在脑中呈独特分布,包括在其神经元中及有时在胶质细胞中。

甾体对脑组织的长时程作用

神经元的保护和破坏作用 肾上腺甾体激素既参与对机体的保护作用,也参与破坏作用,其主要参与的作用是:维持水盐稳态(盐皮质激素),睡眠、觉醒的昼夜节律;营养物质的代谢(糖皮质激素),应激后稳态的恢复(糖皮质激素)。海马尤其富含两类肾上腺甾体激素受体:I类(结合糖皮质激素和盐皮质激素)和II类(低亲合力,也是对糖皮质激素特异的)。在老年期或缺氧时,海马易受神经元缺失的影响,而糖皮质激素在这两个过程中起了关键作用,可能是与兴奋性氨基酸神经递质相互作用,影响钙离子平衡。CA1区尤其易受缺氧损伤作用的影响,而海马CA3区特别易受癫痫发作引起损伤的影响。在大鼠,CA3区也是年龄相关细胞缺失的主要作用部位。最近的证据提示,这种脆弱性与糖皮质激素对齿状核颗粒细胞正性作用有关,它们的苔状纤维系统支配CA3区,且与CA1区区分开来。过量的糖皮质激素起初通过引起树突变小和萎缩破坏CA3区神经元,缺乏糖皮质激素则使齿状核颗粒细胞神经元体积变小,使许多颗粒神经元死亡。对齿状核颗粒神经元存活的糖皮质激素保护作用也可在发育中看到,在齿状回的发育过程中可能起重要作用。与糖皮质激素过量的结果一样,最近,在黑长尾猴揭示处于从属地位的雄性因严重的社会压力引起死亡,海马CA3区神经元常受到伤害。

树突和突触的可塑性 甾体激素也可影响突触和树突的可塑性,在自然发生的内分泌周期中可以看到。在雌鼠发情周期中,下丘脑室间区和海马CA1区神经元树突上的棘密度发生周期性变化。切除卵巢的雌鼠给予雌激素可诱导树突棘密度的增加。电子显微镜证据支持新的棘突的形成伴有新的突触形成这一看法。因此,在成年脑,突触和树突的可塑性是周期性的自然现象,而不仅仅归属于早期发育阶段。

神经递质的可塑性 对于许多神经递质来讲,甾体激素可以诱导受体的增加和减少。在雌性大鼠视前区雄激素对于5-羟色胺的5-HT1A受体的诱导,在雄性性行为的易化中起一关键调节作用,而在雌性大鼠下丘脑腹内侧核中,雌激素对催产素受体的诱导似乎参与雌性性行为。GABAa受体可受雌激素调节,在海马这些作用方向相反,不同于下丘脑和中脑所看到的调节作用。对于这一差别的原因,是存在多种形式的,不同基因编码的GABAa受体亚型。雌激素对不同受体亚型的调节,在程度上甚至在作用方向上可能不同。

发育的影响与性差别 有关脑性差异的材料现在是非常丰富的,涉及到形态和神经化学。由于在大鼠,雌性性行为中它的关键作用及形态和神经化学的性别差异,两性异型的下丘脑室间核(VMN)被广泛研究。在VMN,树突上(棘和干)的突触,雄性的较雌性的更多。雌激素对孕激素受体和树突棘的诱导,在性腺切除的雌性较性腺切除的雄性更多。雌激素对催产素受体的诱导不是两性异型的。但

是,孕激素引起催产素受体沿 VMN(见下文)侧方向的分布作用,在雌性更明显,而在雄性不明显。就表现雌性样性行为而言,这与雄性几乎完全缺乏对孕酮的敏感性相一致。

甾体激素的代谢

甾体激素由机体脑组织和其他组织代谢。睾酮可转变(芳香化)成雌二醇,睾酮、孕酮和脱氧皮质酮在 A 环还原形成 5-α 和 5-β 甾体衍生物,这些衍生物易于进一步被代谢,例如,三个酮基可还原成醇。甾体激素的代谢,不仅在基因组也在甾体的非基因组作用中起一重要的作用,例如,雌二醇和 5-α 双氢睾酮对基因组作用是强效的配基,而孕酮的 5-α 和 5-β 衍生物以及脱氧皮质酮对于直接的膜作用(见下文)是强效的配基。

甾体激素对脑细胞的快速作用

GABAa 受体 GABAa 苯二氮䓬受体复合物的氯通道不仅对孕酮的 A-环还原代谢物具有较高的选择性(如 3-α 羟 5-α 双氢孕酮,由机体不同部位包括脑组织的酶产生),也对 A-环还原的肾上腺甾体代谢物 5-α 四氢脱氧皮质酮(THDOC)具较高的选择性。THDOC 水平在应激时升高,由此产生一种看法,肾上腺甾体代谢物可能通过促进激活 GABAa 苯二氮䓬受体复合物起抑制神经的作用。对 GABAa 受体的有效甾体具麻醉、抗癫痫和抗焦虑的作用,这既有生理的,也有药理的潜在作用。

钙离子流 在卵母细胞和精子,孕酮和不同于前述的几种孕酮代谢物,可以激活钙离子内流和动员,导致它们的成熟。孕酮也促进许多神经递质的释放,如纹状体中的多巴胺和下丘脑中的黄体激素释放激素(LHRH),这些作用也可能包括钙离子动员。也有报道雌二醇可改变子宫内膜钙水平。

膜受体 由于膜的令人讨厌的特性,甾体激素膜受体因为非特异性结合问题,很难直接通过结合分析来证实。在一些例子中,甾体激素连接到大分子支持物被成功地用于证实结合部位的存在及分离含甾体激素膜受体的细胞。

快速的电生理作用 在雌二醇、皮质激素、孕酮以及它的一些代谢产物,已报道过电生理的快速作用。尤其有趣的是雌激素对神经元和垂体细胞的快速作用。同样,雌激素对兴奋性氨基酸,孕酮对甘氨酸反应也具快速作用。这些作用强烈地提示甾体激素膜作用相当多,且有助于不同的生理作用。

和基因组机制的相互作用

甾体激素的一些膜作用不依赖于循环激素的触发,然而别的作用,如在视前区,雌激素的作用依赖于卵巢周期的不同阶段。在雌激素触发、诱导受体密度增加 4~5 倍,经过一段与基因组作用一致的时间过程后,孕酮对下丘脑室间区(VMN)局部催产素受体的膜作用变得更明显。孕酮的作用导致占据催产素受体的区域增加,受体或者沿 VMN 神经元树突移动,或者由低亲合力快速激活到高亲合力状态。

神经甾体

在脑组织,发现有硫酸化和非硫酸化的甾体孕烯醇酮和脱氢异雄酮,在肾上腺或性腺被切除后,不会从神经组织消失。少突胶质细胞把胆固醇转变成孕烯醇酮,然后转变成孕酮,提示脑具有有限程度的甾体合成。尽管外源性甾体对记忆和攻击性行为的作用已有报道,但是对神经甾体的功能意义仍不清楚。不管它们的功能是什么,有一点是很清楚的:在很大程度上,大脑对于主要的行为指挥和神经内分泌反馈作用,仍依赖于循环甾体激素。

参考文献

Aguayo AJ (1988): Axonal regeneration from injured neurons in the adult mammalian central nervous system. In: *Synaptic Plasticity*, Cotman CW, ed. pp 457-484. New York: Guilford Press

Patterson PH (1988): On the importance of being inhibited, or saying no to growth cones. *Neuron* 1: 263-267

Reier PJ, Bunge RP, Seil FJ, eds. (1988): *Current Issues in Neural Regeneration Research, Neurology and Neurobiology*, vol. 48, New York: Alan R Liss

Schwab ME (1990): Myclin-associated inhibitors of neurite growth and regeneration in the CNS. *TINS* 13: 452-456

Bruce S. McEwen

邱俭 译 陈宜张 校

脑内的情绪短路

脑如何给我们的日常体验加上情绪的色彩?当代心理学认为,在信息处理的链索中,先是对刺激的认识,再产生情绪。一旦刺激作为一种客体被认知,其情绪含义就确定了。也就是说,传统观念认为,在我决定是否喜欢一个刺激之前,必须先知道这一刺激的具体内容。如果这一观点成立,那么脑的情绪加工回路应该是刺激认知回路的输出部分,已知它

涉及新皮层的模式特异性感觉联合区。尽管有大量的证据表明,情绪色彩是从新皮层的感觉联合区域到杏仁投射途径中加入感觉刺激的。但是,最近的新的研究成果对这一观点的普遍性提出挑战。新的研究并不排斥对情绪加工中的皮层杏仁的联系,但是补充认为丘脑感觉接替核与杏仁之间有着直接的联系,这种联系对某些形式的情绪加工起着关键的作用。这些丘脑-杏仁回路完全将新皮层分流或短路掉,在其前情绪加工中起着重要作用而且可能与新皮层组织的高级认知功能无关。这些通路也可能至少部分地说明情绪潜意识的加工过程。

Cannon-Bard 假说

Walter Cannon 和 Philip Bard 最先清晰系统地阐述了关于脑如何介导情绪加工的假说。在 Cannon 实验室工作的 Bard 阐明,切除大部分端脑后,只要丘脑和下丘脑部分完整,对感觉性刺激仍具有情绪反应。他们由此推论,下丘脑对从丘脑传来的感觉信息进行情绪编码。通过下丘脑的输出,直接通向皮层诱发情绪体验,通向脑干引起情感行为活动和自主性反应(植物性反应)。

Cannon-Bard 假说在学术界已有多年影响,主要是其下丘脑在情绪加工中起调节作用的提法。至于丘脑感觉传入在情绪加工中的作用的设想影响甚微,几乎完全被忽视了。其部分归因于这一事实,即有大量证据表明,感觉信息由丘脑皮质束传递,而没有资料表明感觉信息从丘脑到皮层以外其他区域的传递。

杏仁对情绪加工中的贡献

近年来,关于脑的情绪加工的回路的重点从下丘脑转移到杏仁核。这一转移始于 Kluver 和 Bucy 证明:当颞叶大面积受损时,猴子对具有情绪意义的感觉刺激的反应将发生引人注目的变化。后来,Weiskrantz 精确地指出杏仁是中介情绪变化的关键部位。随后的对不同种系的大量研究发现,对感觉性刺激的各种习得性和"先天性"情绪反应都牵涉到杏仁。进一步的研究表明,杏仁是唤起情绪反应过程中新皮层的传出部位。如上所述,皮层-杏仁通路作为感觉性刺激的情绪加工主要通道的观点已被广为接受。

丘脑对杏仁的传入:在情绪中的作用

近来的解剖学研究发现,杏仁除从皮质感觉加工区接受传入信息外,还从丘脑的感觉加工区接受信息。这些联系在听觉系统了解得最清楚,但是其他感觉模式也有存在。

已知丘脑-杏仁联系是感觉性刺激转化为情绪信号通路的主要环节。给大鼠以声或闪光等简单的感觉性刺激时配以短暂的足部电击,它们对声或闪光就产生了特征性的情绪反应(害怕)。即使将皮层感觉加工区完全切除,这种联系仍会产生。但当丘脑接替核或杏仁遭到破坏时,情绪反应就消失了。如果将杏仁与丘脑接替核分离,也能重复出这些结果,提示这种联系由丘脑杏仁投射所中介。杏仁外侧核是感觉输出部位,杏仁中央核则与脑干区域有输出连接,分别中介自主性和行为的情绪反应。

情绪记忆的持久性

当重复原先与电击足部配对的声或光等条件刺激,但不给予电击足部,经多次重复后,通常会丧失其情绪性质,这种过程可称之为消退。如果处理刺激的皮层区(如处理视觉条件刺激的视皮层)被手术切除,则情绪性学习并不受影响。然而,如果不去除的话,则情绪消退时间将大大延长。这些发现表明,消退是一种行为表达现象,而不是记忆现象。记忆可保存很长时间,甚至是永久的。这些结论和常见的恐怖症一致,即恐怖症一旦得到有效治疗就能自动恢复,以后在一些不相关创伤性事件的刺激下,又完全可能复发。虽然恐怖记忆在潜伏阶段期间未被表达,但它是完整地保存于皮层下情绪记忆回路中,因此,脑似乎很难忘记其情绪体验。

理论意义

追溯以往的研究,Cannon 和 Bard 提出的情绪反应起始于将感觉信息从丘脑到皮层下前脑传递的通路,看来是具有非同寻常的洞察力的。然而,最关键的靶部位似乎是杏仁而不是下丘脑。不过其原理是相同的,感觉传入并不一定要通过新皮层才产生情绪反应。

这些观察有很多重要意义。从丘脑传到杏仁的一个感觉刺激比从皮层传到杏仁的刺激所进行的感觉加工要少得多。因此丘脑-杏仁传递对外界刺激信息的表达相对比较贫乏。这一情形可被以下观察进一步证实,即发出到杏仁投射的丘脑区含有的细胞具有较大的感受野。然而,因为从丘脑到杏仁的传递时间比从丘脑经皮层再到杏仁传递的时间要短几个数量级,存在显著的时间优势,这在情绪反应中具有特殊意义,尤其是对危险性刺激。要比在完全知觉到刺激特征后再作反应快得多。

因此,丘脑-杏仁通路最好称之为"快速而草率"(quick and dirty)的情绪加工回路。这些回路使情绪反应的发生先于皮层有时间去识别在各种情况下产生的刺激,并且它属于这种或那种级别的刺激而不是其他级别的刺激。在所有的可能中,这些回路还

使杏仁在个体真正意识到刺激之前就作出反应。因此,情绪的丘脑-杏仁加工过程可看作是情绪的前认知(precognitive)和前意识(preconscious)加工。

丘脑-杏仁回路到了不依赖于皮层-杏仁回路而操作的地步,情绪性行为也就不为在新皮层中组织起来的思维过程所控制。很容易想到遗传性变异在何种程度上使不同倾向的个体,在丘脑-杏仁和皮层-杏仁回路功能相互独立的程度不同,从而去区分情绪行为的控制能力和被控制后具有不同的感觉。情绪记忆的持久性提示,为什么情绪障碍难于治疗。进一步理解丘脑-杏仁和丘脑-皮层-杏仁途径在情绪加工中功能上的统一和冲突中的作用,可认为情绪的正常加工提供新的见证,还可为情绪障碍提供新的治疗方法。

参考文献

Aggleton JP, Mishkin M (1986): The amygdala: sensory gateway to the emotions. In: *Emotion: Theory, Research and Experience*, *vol*. 3, Plutchik R, Kellerment H, eds. pp281 – 299, Orlando: Academic Press

Davis M, Hitchcock JM, Rosen JB (1987): Anxiety and the amygdala: Pharmacological and anatomical analysis of the fear-potentiated startle paradigm. In: *The Psychology of Learning and Motivation*, Bower GH, ed. San Diego: Academic Press.

Le Doux JE (1986): Sensory systems and emotion. *Integ. Psychiat* 4:237 – 248.

Le Doux JE (1987): Emotion. In: *Handbook of Physiology* 1: *The Nervous System*, *vol*. V, *Higher Functions of the Brain*, Plum F, ed, pp 419 – 460, Bethesda: American Physiological Society.

Le Doux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski L (1990): The lateral amaygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* (in press).

Zajonc R (1980): Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *American Psgchologist* 35:151 – 175

Joseph LeDoux

吴爱勤 译 徐斌 校

脑内铁与帕金森病

尽管对于帕金森病的病理生理已有相对较全面的认识,但这个老年人中重要的神经变性性疾病的根本病因仍未明了。不过,在近几年中,流行的说法涉及选择性多巴胺能神经毒素诸如一些合成药物MPTP(N-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶, N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine), TIQ(1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline), 四氢罂粟碱(tetrahydropapaverine, THPV), β-甲基-氨基-丙氨酸(beta-methyl-amino-alanine, BMAA)和6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)。这些毒物存在于外环境或脑内。黑质纹状体的多巴胺神经元摄取这些化合物,引起纹状体的多巴胺缺乏而致帕金森病。然而,最近本病病理的研究表明,致密部黑质多巴胺神经元选择性的缺陷其根本原因可能取决于其他因素,不一定是由于环境中神经毒素的影响。

过氧化氢(H_2O_2)

基底节是脑中代谢最活跃的部位,对于化学损害或代谢紊乱非常敏感。在所涉及的内源性物质中,6-羟多巴胺(6-OHDA)和 H_2O_2 尤为重要,因为两者均能在体内生成。6-OHDA 可通过多巴胺(DA)的羟化生成,但正常情况下 6-OHDA 不会产生。H_2O_2 既可通过单胺氧化酶 A 或 B(在纹状体中活性最高)对多巴胺的氧化脱氨而成,也可通过黑质中多巴胺自身氧化生成黑色素的过程中产生(图1)。正常状态下,过氧化氢很不活跃,从不在脑中或其他器官中积聚。在有还原型谷胱甘肽(GSH)存在时,具有高度活性的谷胱甘肽过氧化物酶将过氧化氢转化为水(H_2O)、氧(O_2)和 GSSG。谷胱甘肽过氧化物酶活性降低及组织中的 GSH 和 H_2O_2 过多生成对细胞的生理有害。这样,H_2O_2 生成和分解之间最终达到平衡是至关重要的。因为 H_2O_2 可与自由转化的金属反应(如 Fe^{2+}、Cu^{2+} 或 Mn^{2+}),促成 Fenton 反应:$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH\cdot$。此反应导致严重的细胞毒性和反应的羟基自由基($OH\cdot$)增多。目前普遍认为正是这种氧自由基引起了组织氧化应激,导致细胞膜通水性的变化及再经膜脂质过氧化物反应的变化,最终致细胞死亡。该理论的证据至少在系统的器官中如肝和心血管系统中是充分的。确实,像钙颉颃剂和铁螯合剂这类药物可防止由于组织内铁超载而产生的金属 H_2O_2-诱导的氧化

应激(oxidative stress)。研究者已开拓新的治疗途径发展细胞保护药物。对致力于神经变性病领域尤其是帕金森病的神经科学工作的挑战是:是否在脑中可开拓证实与 H_2O_2 代谢紊乱的结果类似的机制,事实上,源于超载铁的游离铁在组织大量堆积比其他金属更易对细胞产生毒性。尽管各种铁诱导组织氧化应激——脂质过氧化物反应和细胞死亡的机制尚未完全明了,但它们在活体中有参与则是毫无疑问的。

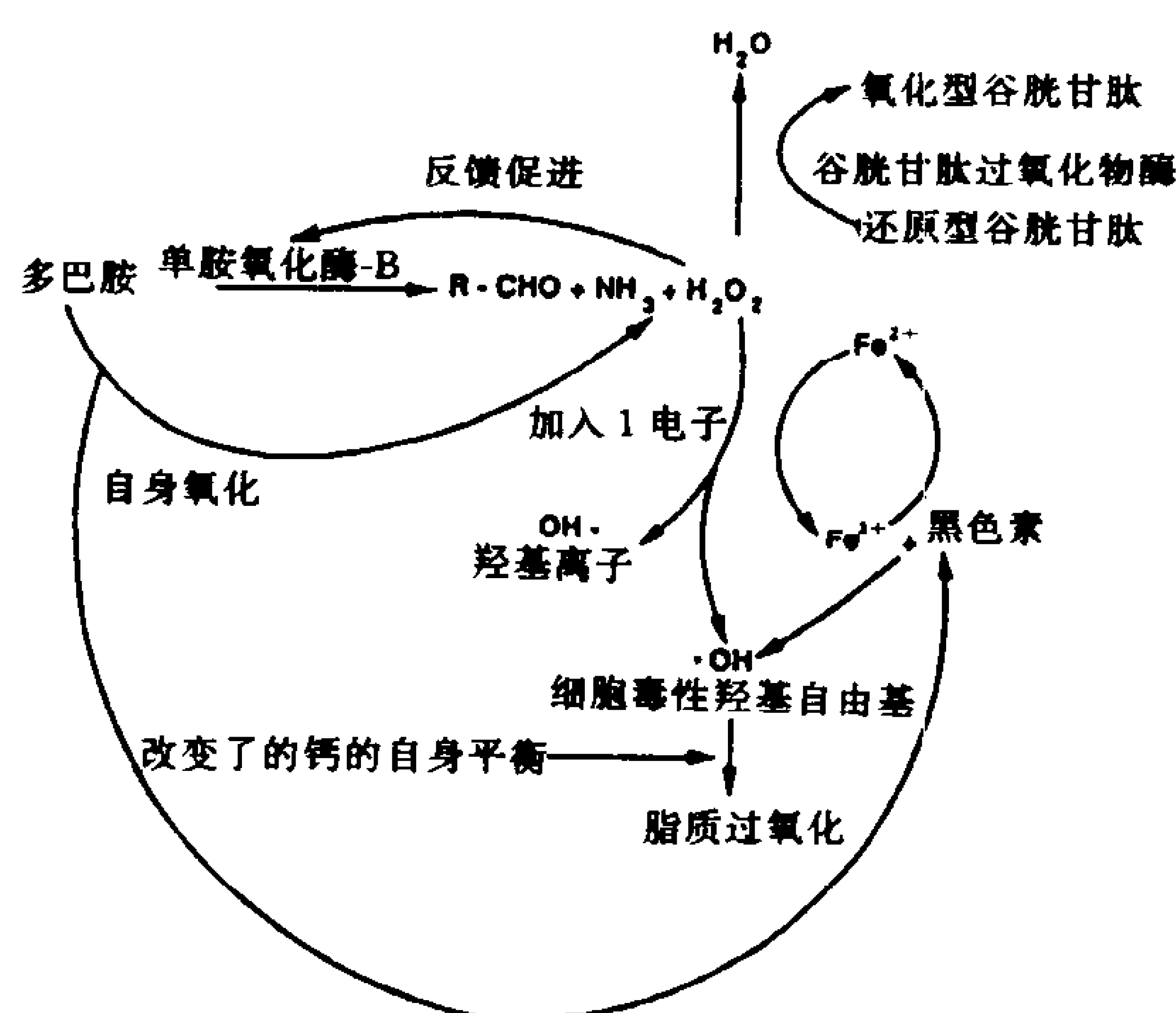


图1 由单胺氧化酶(MAO)B以及其自身氧化作用,产生 H_2O_2 的多巴胺脱氨反应途径。发生谷胱甘肽过氧化物酶活力降低时,细胞内 H_2O_2 积聚能有效地干扰 Fe^{2+} 进入 Fenton 反应,而产生氢氧根离子、有细胞毒性的羟基自由基和 Fe^{3+}。Fe^{3+} 由黑色素通过"Fenton"样反应还原为 Fe^{2+},同时又产生更多的有细胞毒性的羟基自由基。这些自由基能通过开放的 Ca 通道干扰细胞内 Ca 的自身平衡。结果激起细胞膜通水性变化、脂质过氧化物反应,最后导致细胞死亡。

铁

金属始终与神经精神疾病的病理生理有关:铜和威尔逊(Wilson)病有关,铝和阿尔茨海默(Alzheimer)病有关,锰矿工人与帕金森病有关,而铁和 Haller Vorden Spatz 病有关。时至今日,人们才更多关注体内铁平衡对脑功能的作用。对人脑和动物脑的研究表明,与其他金属相比铁在脑内的分布不规则且较独特。铁在黑质、苍白球、齿状回那里的含量与其在肝内含量相同或更多。脑的这三个部位是已知与神经变性疾病有关的区域。不久前,有几组对帕金森病病人脑内铁分布的生化和磁共振研究已清楚地证实在黑质中铁选择性增多,从而认同了 Earle 的早期报道。事实上,研究表明铁和铁蛋白增多是在黑质致密部的小神经胶质细胞内而不是在网状部。况且,铁的增多与尾核多巴胺的减少存在直接关系。但还须弄清是否因组织游离铁的聚集引起多巴胺神经元的缺失。游离铁在帕金森病病人脑内黑质中可造成一个细胞毒性环境,GSH(谷胱甘肽过氧化酶的限速辅助因子)减少,脂质过氧化物反应增加,以及钙结合蛋白减少等一系列现象均支持铁的上述毒性作用。在体外以及体内主要处理心血管组织铁毒性的研究,清楚证实了铁有降低这种氧化应激的能力,造成类同上述黑质的变化。约10年前得到证实的因有氧自由基和脂质过氧化物反应使6-OHDA引起黑质多巴胺神经元的损伤,也可造成类似变化。值得注意的是我们实验室最近一些令人鼓舞的工作表明,6-OHDA 的多巴胺能神经毒素能被铁螯合剂去铁胺(desferrioxamine, deferal)阻止。由于铁能产生和细胞内 $^{45}Ca^{2+}$ 摄取(浓集)以及脂质过氧化物反应相同的变化,这一发现在帕金森病中的意义便很清楚。双氢吡啶钙颉颃剂,如尼氟地平(nifidipine)和维拉帕米(verapamil)就像铁螯合剂(desferal 和 US7500A)一样能阻止铁引起的神经膜的脂质过氧化物反应,这是铁促发的细胞钙的体内平衡改变的重要指征。事实上,使细胞死亡的许多细胞毒性药物和化合物均改变钙的体内平衡。这一发现可能是迄今为止最有意义的,它比最近在帕金森病病人脑内黑质中注意到的钙结合蛋白和线粒体电子转运的复合体 I、复合体 III 短时减少更具意义。然而,如果游离铁(血铁过多)选择性地沉积于黑质是这些神经变性的原因的话,那么它是如何沉积于黑质呢?为什么黑色素沉着的多巴胺神经元会受选择性地损害?

即使证实脑部毛细血管内皮上存在转铁蛋白受体,然而众所周知正常情况下铁是不容易穿过血脑屏障的,其他金属如锰和铝也是如此。目前已知转铁蛋白不但承担铁的转运还要负责锰和铝转入脑内。因此,帕金森病病人致密部铁的增多可能只是由于在神经变性过程中细胞内铁的释放。如果真是如此,猜想其他金属中也可能发生类似的变化。但在帕金森患者脑区中锌、锰和铜的评定中仅发现黑质中铜含量轻度减少。因此我们可以得出这样一个结论:由于黑质中铁沉着的结果,铁与帕金森病的病理极有关系。铁沉着于致密部可能是多种因素造成的(表1)。

表 1 帕金森病的黑质氧化应激的因素

1. 黑质致密部小神经胶质细胞中铁和铁蛋白增高。

2. GSH 减少。

3. 随年老单胺氧化酶-B 活性增高。

4. 基础的脂质过氧化物反应增加。

5. 线粒体复合体 I、III 活性降低。

6. 由于钙结合减少使 Ca^{2+} 的体内平衡变化。

7. 黑色素与铁的相互作用。

8. 小神经胶质细胞反应。

黑色素

最后要谈一下,有人会问为什么铁沉积处的黑质致密部黑色素化的多巴胺神经元会选择性变性。这个问题回答起来相当复杂,简单讲可能与铁在该区域的选择性沉积有关。人们通常认为,在身体任何部位(皮肤、眼睛、黑质)发现的黑色素皆能有效地清除氧自由基从而起到保护性"屏障"的作用。例如,在阳光下皮肤变黑是同黑色素形成有关,这就作为一种保护因子来对抗辐射引起的自由基形成。在"铁超载"的受检者中,皮肤成纤维细胞中黑色素和自由基形成明显增多,并造成脂质过氧化物反应增加及皮肤损害。用去铁胺这种铁螯合剂治疗,通过降低皮肤中铁、自由基和黑色素含量从而保护这类患者。同样过程也可发生在黑质中,因为铁催化多巴胺自氧化成H_2O_2和半醌,后者最终形成黑色素。

不该忘记黑色素有许多很重要的性质。它可能潜在地改变由黑质中铁的增高所产生的羟基自由基(OH·)形成和分布的数量和速度(表 2)。一定量的游离的儿茶酚胺以黑色素多聚体性质出现使得这些儿茶酚胺成为一种较好的铁交换树脂,具有转换金属的高效螯合作用,尤其是对于铁离子螯合。此外,由于铁氧化还原状态的改变,铁与黑色素的相互作用——作为一种"类 Fenton 反应"的结果——导致细胞毒性羟基自由基的释放增多。合成的多巴胺-黑色素对$^{59}Fe^{3+}$有两个高亲和力(nmol/L)的结合位点。虽然上述材料能解释帕金森病致密部铁增高,但不能阐明为什么正常情况下黑色素能作为多巴胺神经元的一种神经保护剂而对帕金森病却不起作用。黑色素确能抑制分离突触体膜标本的脂质过氧化物反应,然而,当铁存在时该系统的黑色素不仅不能抑制铁引起的脂质过氧化物反应,甚至反而协助铁一起作用。由于这两种现象均能被铁螯合剂如去铁胺所抑制,所以能得出这样一个结论:由铁的氧化应激反应所激发,铁在脂质过氧化物反应和细胞膜变性中起重要作用。这一假设的支持来自:铁螯合剂去铁胺能阻止 6-OHDA 造成的神经变性作用。

表 2 帕金森病黑质致密部铁☆增高的可能机制

1. 在黑质水平的血脑屏障的变化。

2. 铁的摄入和转化增加。

3. 铁自脑中流出减少。

4. 遗传性。

5. 感染。

6. 神经变性。

7. 神经毒性物质,如 MPTP、6-OHDA、TIQ、THPV、BMAA 和百草枯(paraquat)。

☆正常情况下,即使毛细血管内皮细胞上存在转铁蛋白受体,铁仍不透过血脑屏障。

氧化应激反应

最终分析得出,氧化应激反应作为帕金森病起病因子的证据越来越多。这可能与铁直接在黑质致密部沉积有关。目前的发现确实为研究防止或延缓帕金森病的神经保护药物开辟了新的道路。

参考文献

Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg JPM, Youdim MBH (1991): The iron chelator desferriozamine (desferal) retards the 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine neurons. *J Neurochem* 56:1441 - 1444

Ben-Shachar D, Youdim MBH (1990): Selectivity of melaniinized nigro-striatal dopamine neurons to degeneration in Parkinson's disease may depend on iron-melanin interaction. *J Neural Transm* (Suppl. 29):251 - 258

Cohen G (1985): Oxidative stress in the nervous system. In: *Oxidative Stress*, H'Sies. ed. pp 383 - 402. London: Academic Press

Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MBH (1991): Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of Parkinsonian brains. *J Neurochem* 56:978 - 986

Youdim MBH (1988): *Brain Iron: Neurochemical and Behavioural Aspects*. London: Taylor and Fran-

cis

Youdim MBH, Ben-Shachar D, Riederer P (1989): Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron-melanin induced neurodegeneration? *Acta Neurol Scand* 126:47－55

Moussa B.H. Youdim, Peter Riederer
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

脑内淀粉样沉积

老年斑,由轴索(水肿的轴突或神经末梢)和淀粉样沉积物组成,是早老性痴呆病(AD)、唐氏综合征(DS)老年患者以及老年灵长目动物脑部病理学改变最显著的镜下表现。淀粉样物质的主要成分是β/A4,一种4-kDa的肽,它来源于一种跨越整个糖基化膜的淀粉样物质前体蛋白(glycosylated membrane-spanning amyloid precursor protein, APP),由位于人第21号染色体长臂上的基因编码。由于把*APP*基因定位于21号染色体,且98%的DS病例21号染色体是三倍体,因此人们推测AD患者体内*APP*基因可能加倍,也可能就是家族性AD常染色体显性形式的位点。然而,最近的证据提示,AD中*APP*基因既没有加倍也不与推测的家族性AD位点相连。后者着丝于21号染色体的D21S1/S11位点。

*APP*基因至少可编码三种不同的蛋白质:APP-695、APP-751和APP-770。APP-751、APP-770分子除了含有结构和功能都与蛋白酶抑制剂Kunitz家族相类似的内含子外与APP-695完全一致。在这三种RNA中,*APP*-695在神经系统中有优势表达而*APP*-751和*APP*-770在神经系统和其他器官中都有表达。在脑内,神经元可表达所有*APP*转录产物,且蛋白存在于细胞体(特别是大脑皮层锥体神经元)邻近的轴突或树突内。尽管APP的生理学作用还不清楚,作者最近的研究表明APP是经快速顺向运输复合物向轴索运输的。另外,体外实验发现所有的APP异构体均通过分泌方式形成,且该蛋白质N末端的大部分是从跨膜区域释放的。最近有报道在人血浆和脑脊液中发现了APP的片段。APP的生理功能目前还不清楚,需要进一步利用现有的细胞和分子生物学方法进行研究。

在老年人和患AD和DS的人中,β/A4沉积于老年斑和杏仁的血管壁、海马和新皮层中。淀粉样物质的生成机制是一个十分活跃的研究领域。早期研究集中在*APP* mRNA水平。尽管RNA点杂交实验发现AD患者脑内*APP*-695 mRNA水平降低,但是一个原位杂交实验却发现在迈内特(Meynert)基底核和蓝斑神经元内*APP*-695表达选择性升高,而皮层神经元则无此表现。这些差别不容易解释,而且到目前为止,还没有发现*APP*转录表达差异和淀粉样沉积之间是否有一致相关性。这些发现提示导致淀粉样沉积的*APP*转录水平与翻译后过程无直接关系。由于老年灵长类动物脑内也有老年斑且这些病灶内的淀粉样物质显示β/A4-免疫反应性,因此人们现在正在利用它们进行上述课题的研究。有趣的是,在这些动物中APP免疫反应性存在于具β/A4免疫反应性的老年斑中。在这些老年斑的一个亚群中,一些轴索中有β/A4阳性点。有研究报道β/A4肽自发聚集在淀粉样纤维中,但是尽管它和膜相连,却不能积聚。然而,脑实质内淀粉样物质的沉积在某种程度上需要β/A4的释放。有人推测这一最终过程与一系列APP和临近神经末梢的其他细胞组分之间的相互反应有关,在这些部位,改变了的APP过程导致了β/A4沉积物形成。

尽管上述观察与神经实质内β/A4沉积为神经源性的观点相一致,但现有的证据不排除在其他脑、血管或血浆细胞内有其他来源的淀粉样物质,这些来源可能在血管内淀粉样物质的形成过程中起同样重要的作用。事实上在脑血管内皮细胞中存在*APP* mRNA及其异构体,脑膜和脑血管内也常常存在β/A4沉积物,血管壁内沉积的淀粉样物质往往同时也是一些老年斑的核,且核内存在几种循环蛋白质(包括α-antichymotrypsin)。另外,在另一些疾病,如遗传性脑出血(荷兰型)、偶发性脑淀粉样血管病和脑动静脉异常(某些老年患者)的血管壁内有淀粉样物质沉积,提示有些β/A4是血管或血浆源性的。上述证据表明血管内β/A4沉积可能是非神经元源性的。因此,沉积在神经实质和血管周围的淀粉样物质可能是脑内不同部位发生的两个平行却独立的过程的结果。今后利用脑内移植APP转染细胞及转基因大鼠等技术的进一步研究,可能有助于弄清脑内淀粉样物质形成的分子和细胞生物学机制。

参考文献

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987): The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325:733－736

Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H (1988): Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* 331:530 – 532

Price DL (1986): New perspectives on Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* 9:489 – 512

Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL, Cork LC (1987) Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 235:873 – 877

Tanzi RE, St George-Hyslop PH, Gusella JF (1989): Molecular genetic approaches to Alzheimer's disease. *Trends in Neurosci* 12:152 – 158

Weidemann A, König G, Bunke D, Fischer P, Salbaum JM, Masters CL, Beyreuther K (1989): Identification, biogenesis, and localization of precursors of Alzheimer's disease A4 amyloid protein. *Cell* 57:115 – 126

Sangram S. Sisodia,
Edward H. Koo, Donald L. Price
王雪琦 译 路长林 校

脑功能中的混沌

在脑功能中混沌可能表示富有意义的信息，初想时这种可能性似乎有点奇怪。正像其名似乎所蕴涵的，混沌的东西怎么能表示为特异事物编码的或存贮的信息？因此，阐明混沌本身的定义是必要的。

在数学中，术语混沌指的是那些有序过程。这些过程从简单的非随机性机制产生复杂的、又常常是随机样的活动。这就是说混沌过程是完全确定的，但也满足随机性的大部分统计学标准。在随后的讨论中，我们可以认为混沌过程是短期、但不是长期可预测的。如在神经生物学引言中所述，这篇讨论将考察能产生混沌的两套数学方程逻辑斯谛(logistic)方程和 Rössler 方程组。继而，考察与显示生物学系统中存在混沌相关联的证据和问题，然后，讨论将回到上述有关信息存贮的问题。

逻辑斯谛动力学

迭代和分岔　迭代是通过反馈到它先前的位置进行演化的过程。逻辑斯谛方程，$X_{n+1} = R(1 - X_n)X_n$，提供了一个迭代的例子。新值 X_{n+1}，通过先前值 X_n 产生。这个新值反馈至方程的右边，以产生左边的另一值。对 0 和 1 之间的 X_n 值，在 R 为 0 到约 3.5 范围内，新值的产生是可预测的，而对 R 在 3.5 和 4 之间，数值顺序显得复杂且不能长期预测。在方程的右边，X^2 提供非线性激励。R 是控制系统表现出不同活动能力的参数。分岔是使新反应形式表现为控制参数的函数的过程，因此，这些常数被称为分岔参数。

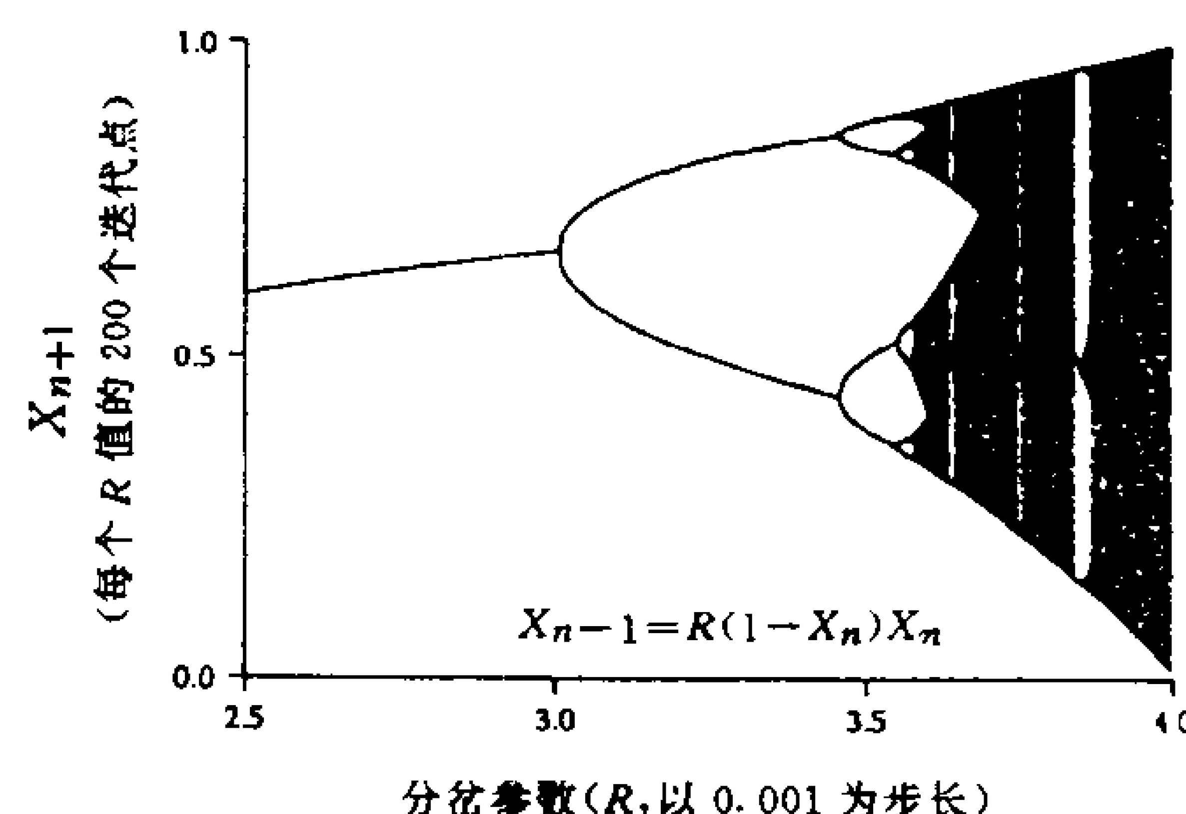


图 1　逻辑斯谛方程的分岔图。

R 的控制效果的模式图如图 1 所示。为产生此图，R 值在 0 和 4 之间按小步长系统地变化。对 R 的每个值，方程对任意选择的步长数进行迭代重复(0.001R 步长和对每个步长作 200 次迭代可给出较好的解)。对小于 3 的每个 R，所有的迭代给出相同的 X_{n+1} 值系列。如果想到神经元的动作电位(锋电位)，等价的观察是被相等的间隔隔开的脉冲序列。因此，所有 200 个 X_{n+1} 值严格地落在图 1 的一点上。0 和 3 之间上行的斜线表示 X_{n+1} 随 R 增加。对神经元而言，可以看到脉冲间的间隔随 R 的增加而拉长。

对稍大于 3 的 R，X_{n+1} 分岔为两个新值。对习惯于在声音监听器上听动作电位的神经生理学家，他可以听到从单周期声(啪，啪，啪，啪)到双周期声(啪-啪，啪-啪)的转折。随着 R 的增加，啪-啪的内间隔变短，而连续两个啪-啪之间的间隔变长。在更大的 R，连续的 X_{n+1} 分岔为 4 个周期，然后 8 个周期，最后在约 $R = 3.6$ 处进入双周期混沌。此后在一个宽的 R 范围内，逻辑斯谛产生宽谱混沌。所有这些太复杂，无法用啪-啪描述。我们将回到为什么混沌区确实是混沌的理由，但暂时无条件接受两点，即纵轴上分散的 200 个点是混沌的，且没有任何点是彼此重叠的，即使计算机产生的演示图形上的光素确有重叠。把 R 轴在 3.900 和 3.901 之间扩展，且为得到更好的分辨率 R 步长减小到 0.0001，这时将显示沿 R 轴的区域包含非周期或混沌的数据，这

些数据进入周期区域后又复归混沌;周期性的意思是,从一次迭代到另一次迭代产生相同的值。为阐述清楚,这个讨论的其余部分将考察 $R=3.95$ 时产生的逻辑斯谛值。

时间序列　当 3.95 逻辑斯谛的连续点以时间序列绘出时,这些点似乎不规则或随机地分布。这示于图 2A(连接点间的线不应绘出,因为用不同初值 X_n 的初始化方程,将不产生这里绘出的点之间的那些点,而会产生一个完全不同的数据集。因此,图 2A 中的连线仅仅是为了强调不可预测的数据变化)。

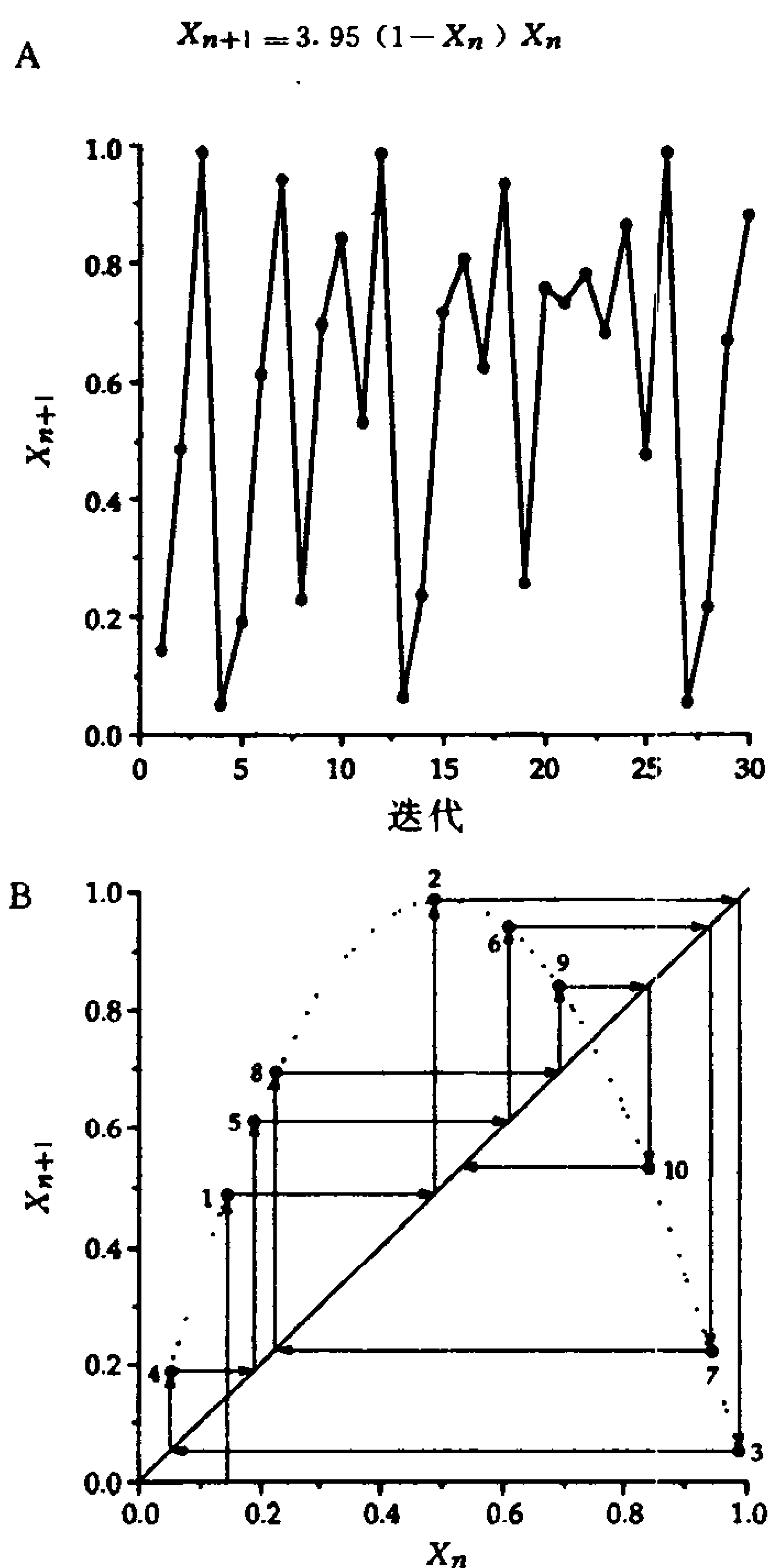


图2　A. 在 $R=3.95$ 处逻辑斯谛时间序列上的 30 个接续点。B. 一维映射,在该映射中图 A 上时间序列的一点绘在 X_n 轴上,而下一点绘在 X_{n+1} 轴上。

一维映射　当把一个值(X_n)放在横轴和下一个值(X_{n+1})放在纵轴上时,由于所有的点均落在很好地限定的结构内,3.95 逻辑斯谛的确定性变得明显。这一点示于图 2B。这样的图常被称为一维(1D)映射,因为代表单维(X_n)的一个数值集被映射至其自身(X_{n+1})。对随机噪声的相似映射会显示紊乱地散在整个 X_n/X_{n+1} 空间的数据点。

伸展和折叠　图 2B 还显示了混沌拓扑包含伸展和折叠的证据。1:1 的对角线提供了一个简易的方法把 X_n 序列与 X_{n+1} 相关起来。图 2B 中每个标号点代表时间序列中顺序点对,这样,1D 映射中第一点对应于时间序列的 1 和 2,映射中的第二点对应于时间序列的 2 和 3 点,等等。当从一个小的 X_n 开始,则导致较大 X_{n+1}/X_n 对的阶跃。几次迭代之后,数值越过倒 U-形曲线的顶,以致大的 X_n 值之后即是小的 X_{n+1} 值,迭代过程又开始。你可以把上升的阶跃认为是伸展和把越过曲线顶的后继的循环认为是折叠。在所有混沌的演化过程中从一点到下一点,绘制几何结构的参数都有伸展和压缩。伸展意味着两个接续 X_n 或 X_{n+1} 值的间距增大,而压缩则意味着减小。这一点清楚地例示在 3.95 逻辑斯谛的映射中。首先,在点 1 到点 2 演化过程,X_n 和 X_{n+1} 均增长,但 X_{n+1} 比 X_n 增长更多。然后,位于曲线峰值与 1:1 线之间的所有点通过 X_n 的增长和 X_{n+1} 的压缩产生新的点。位于 1:1 线以下的所有点则通过 X_n 的压缩和 X_{n+1} 的增长产生新点。

混序　如图 2B 所见,1:1 线左边的点投射到右边,而右边的点又投射回左边。一些有序化过程似乎发生在共投射的序列中,就像从点 1 变至点 4;但混序总是导致混沌,就像所示的点 1 和点 8 之间点 5 的插入。类似地,点从左到右的投射也产生混序。

像上面已注意的,一些 R 值可使逻辑斯谛产生可重复数字序列。这样的周期性的重复序列称为极限环。例如,R 设置为 2.5,可产生 X_{n+1} 等于 0.6 的同序列单值环。如果 R 设置为 2.5 并把初始 X_n 设置为非 0.6 的值,则逻辑斯谛将产生渐近地接近 0.6 的数字序列。构建这些序列的 1D 映射会显示不发生混序,且穿过 1:1 线的轨迹的投射螺旋形地连续趋向 0.6。

当使用使逻辑斯谛产生 4 值或更多值极限环的 R 值时,似乎才发生混序。在这些情况下,在给出其余周期点后,总要回到第一点。但在混沌情况下,轨迹从不重复回到相同的位置。

定点、遍历性和自相似性　逻辑斯谛曲线与1:1线的交叉点是"定点"。在 3.95 逻辑斯谛情况,该定点是排斥点。为看到这一排斥过程,只需通过一系列 X_n-X_{n+1} 值的循环来确定当这些点接近轨迹时,定点确实排斥这些轨迹。从 X_n 轴的一点开始,轨

迹趋近定点并弹开;这种过程不断重复。在定点处逻辑斯谛的正切值也提供了它所进行的动态过程的证据。斜率比 -1 更小时,定点是排斥的,斜率越负,则活动就越是混沌的。此外,注意 1D 映射中各点间有许多间隙。给予足够的时间,往复地循环将填满这些间隙。因此,若给予无限次的迭代,许多点将越来越近地落在定点附近,且所有空间似乎都填满。空间填充的过程和点间的混序表明该系统是遍历的。有趣的是,曲线似乎已被填满后,如果放大 X_n 和 X_{n+1} 相关的区域,将看到相似的空间仍然保留着。这一过程将在不断减小的尺度上无限进行下去,显示出自相似形式;即,你可在不同的尺度上看到相似的东西。

低维性　混沌系统是低维的,但仍产生表面上复杂的过程。当然,低维是相对的,考虑一下下面直观的解释。如果观察一个随机过程,如热噪声,在一维情况下,它将通过数字发生器的统计规律(Poisson、Gaussian 等)填充那个轴或维。如果对系统另开一维,随机发生器也将填满这个空间,对每维均如此。在这种情况下,随机过程是高维的,因为只要有空间可为它们所用时,它们就填满所有空间。3.95 逻辑斯谛也填满空间,但与随机噪声不同,它是确定性地填满空间(如迭代函数所建立的),仅需一维即可充分描述它。

多功能性　低维性和产生许多周期及非周期行为的能力是非线性系统的一个重要特点,它对研究适应系统也很重要。神经生物学家常寻找神经回路间的差异来解释不同行为的出现。回路变化可能发生,但进行像逻辑斯谛这样可分岔进入许多不同行为的简单动力过程的能力是神经生物学家应记住的一个启示,因为需要发生的一切仅仅是控制因子或比例常数发生微小的变化,特别是当这些因子靠近引起分岔的关键点时尤其如此。

Rössler 动力学

相图　Rössler 是由偶合的一阶微分方程组组成的一个三维系统:$dx/dt = -y - z$, $dy/dt = x + ay$, $dz/dt = b + xz - cz$。图 3 给出了数值积分方法完成的一个 Rössler 相图,a、b 和 c 分别设置为 0.15、0.20 和 10。当系统随时间演化时(虽然时间仅仅是通过积分步长隐含地代表)三度空间中 $\{x, y, z\}$ 点序列形成了系统的轨迹。轨迹的集合构成系统的相图。

从 Rössler 相图的中心开始,在 X-Y 平面逆时针旋转,轨迹的轨道变得更大,且指数形地彼此偏离。如果在更高倍放大下考察相邻轨迹,可能看到轨迹的彼此偏离。因此在二维情况,相图的表面显示出伸展。系统为了保持完整,轨迹必须用 Z-X 和 Z-Y 平面向上偏离进入 Z 轴,然后折叠回到 X-Y 平面。在叠回过程一定也包含混序,否则轨迹的大小将在相空间持续向外生长,且相图的结构将瓦解。

Poincaré 截面　用该截面可以更清楚地看到轨迹怎样填充吸引子。横置于相图的线(P)限定了一个 Poincaré 截面。一个主要要求是所有交叉点应在相图的"单向"方向上。由于 Rössler 的有序结构,这个要求容易做到,但在充满噪音的生物数据所构建的相图中就相当困难。轨迹与该线的交叉点集 $\{X_1, Y_1\}$ 可绘在二维平面上,以显示交叉轨迹的相关流形。从集 $\{X_i\}$ 或集 $\{Y_i\}$ 构建 $1D$ 映射也是可能的,如图 3 的插入图所示。在任一种情况下,由于在 Poincaré 截面上在二维(2D)或 1D 空间中的交叉点是参照下一交叉点绘出的,因此构建的 1D 映射常被称为"首次返回"映射。这个曲线的形状与上面讨论的逻辑斯谛曲线相似,而且在定点位置的斜率小于 -1。虽然各点未作编号, 但考察接续的 1D 点,

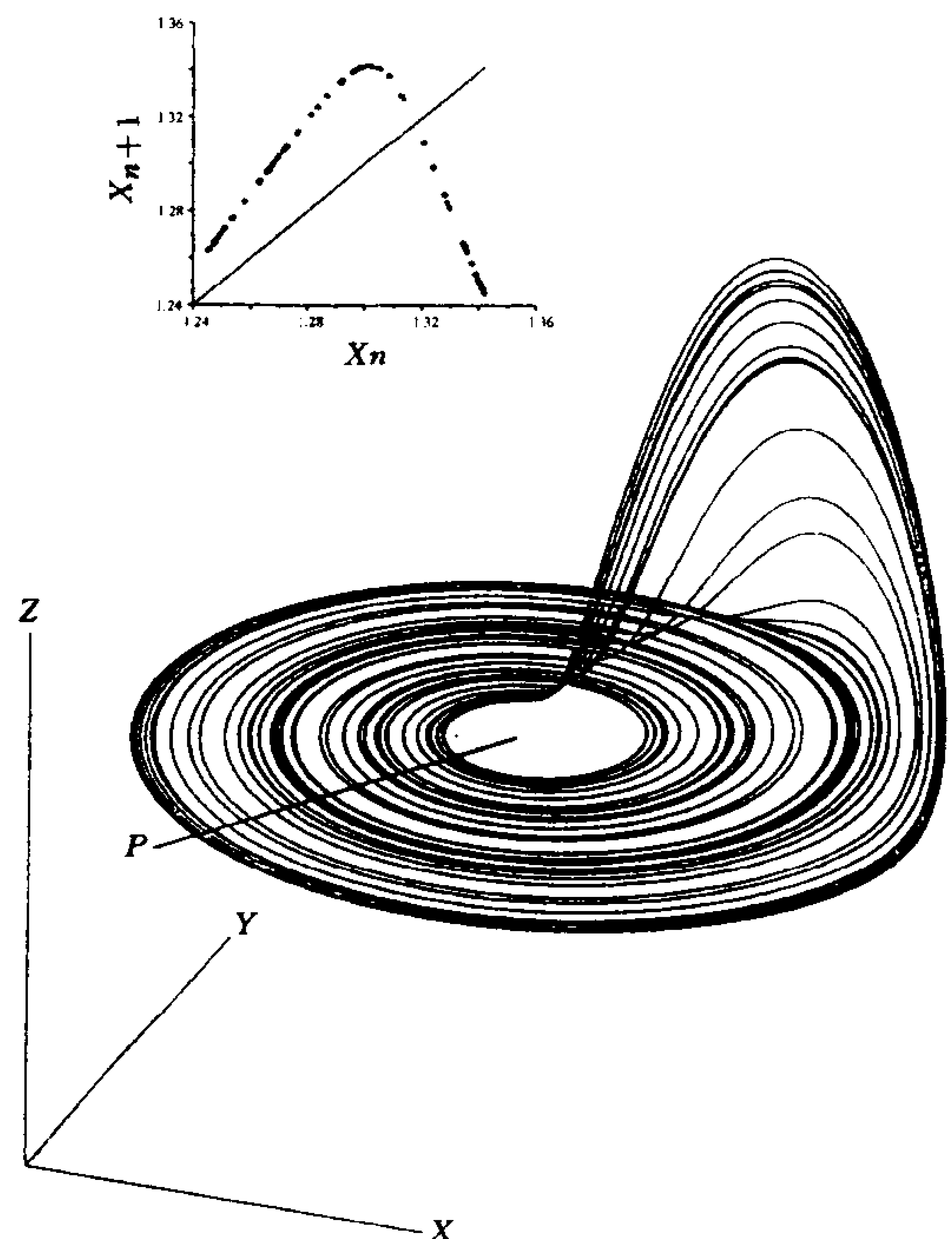


图 3　Rössler 方程组的三维相图(见正文)。P:用于获得 $\{X, Y\}$ 值的 Poincaré 截面线,与横断线的每个轨迹形成单向交叉点。插入图:为获得 1D 映射,在 Poincaré 截面上 X 值的有序对,参照另一有序对绘出。注意与逻辑斯谛相似的形状和 1:1 线上很陡的负斜率。

他们也遵循同混沌的逻辑斯谛映射一样类型的伸

展、折叠和混序。为看到这一点,可从曲线任意一点开始,然后水平地投射到1:1线以得到下一个 X_n,再垂直向上选到它的配对 X_{n+1},继续水平投射得到下一个 X_n,等等。

吸引子和对初始条件的敏感性 Rössler方程组组成了一个吸引子,因为响应外加干扰而偏离吸引子的轨迹又被拉回到吸引子,除非干扰足够强以致把轨迹驱出吸引域。但是,与把偏离轨迹渐近地拉回原来路线的极限环不同,混沌吸引子是通过在吸引子表面把轨迹调到不同的路线来消除干扰。相同的过程也可发生在混沌的逻辑斯谛:诱发的一个 X_n 的偏离,简单地把后继 X_{n+1} 值的演化移到逻辑斯谛曲线上的不同区。此外,混沌流形通过在整个吸引子表面伸展和折叠它们来消除干扰。这样,偏离和不偏离的轨迹都覆盖相同的结构,但方式完全不同。这个特性使得混沌系统对初始条件敏感,因为系统的未来演化依赖它初始的条件。再回忆一下,从不同的初始 X_n 开始,3.95逻辑斯谛导致完全不同的时间序列。

Lyapunov指数和信息增益 若一个过程比另一个过程是更混沌的,那也就是说它以更高的速度产生信息。在 X_{n+1} 演化过程中在一点上的测量对于预测未来值,在更混沌的系统中比在更少混沌的系统更不准确;因此,系统的信息增益对实验者来说是信息的丧失。有许多方法用来测量信息增益或丧失,但最有用者之一可能是Lyapunov特征指数的测定。这些指数提供了相邻轨迹流形的指数发散(或压缩)的测度。认识Lyapunov指数意义的一种非常简单的方法是在相图上找到一个距某个参考点最近的数据点。随着通过组成相图的数据集进行演化时,数据点和演化着的参考点之间的间隔可能增加。当间隔达到选定的极限,将开始寻找下一个最近点,并进行下一轮比较。通过重复该过程和注意初始距离及后继的间隔,在相空间为伸展和压缩提供了一个测度。采用Alan Wolf及其同事(1985)的记号,把初始时刻两点间的距离记为 $L(t_{k-1})$,把下一时间点的两点间距离记为 $L'(t_k)$,对给定维吸引子的流形的Lyapunov指数由下式给出:

$$\lambda = (1/\Delta T)\sum \log_2[L'(t_k)/L(t_{k-1})]$$

其中 ΔT 是点集 t_0 通过所有 k 的总时间。这个方程的重要特征是距离比值以对数形式给出。如果历尽时间,点间距变大,则该比值的总和将大于1,使对数为正;相反,如果点趋于靠近,则比值将小于1,使对数为负。因此,正值表示伸展而负值表示压缩。比值也可恒定为1,在这种情况下对数为零。

通过把对数底数取2,可得到比特/秒(bit/s)形式的伸展和压缩的测度,它给出系统信息增益或丧失率的一个测度。作为参考用小的数据集,我的同事Robert Burton、Clayton Creech和我得到了3.95逻辑斯谛的Lyapunov数为0.82bit/s,在Rössler相图上在主方向增长的Lyapunov数为0.11bit/s。

总有一个Lyapunov数代表吸引子的每一维。例如,在一个三维系统表面的增长由 $2^{(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)}$ 给定。由于这个原因,Lyapunov数认为是指数。为了使吸引子存在,所有Lyapunov指数之和必须是负的。为了混沌存在,在吸引子表面主方向上增长的指数 λ_1 必须为正;由于理论上的原因,有一指数必须为0。详细讨论可参看Wolf等(1985)的论文。

生物系统

驱动振荡子 早期生理学研究通过把振荡电流注入神经元得到混沌的证据。在一定的电流频率和幅值搭配下,神经元跟踪注入电流的能力从极限环分岔至混沌。

计算机模拟 一个简单神经细胞膜的计算机模拟第一次指出,神经细胞膜自身可能以混沌方式反应,而毋须通过施加电流加以驱动。图4给出了这些实验的概要。在钙依赖钾电导(g_{KC})的一个值,膜以等间隔发放动作电位。随 g_{KC} 增加,脉冲模式分岔为双周期、四周期、混沌,返回到可预测的、但爆发性的活动。

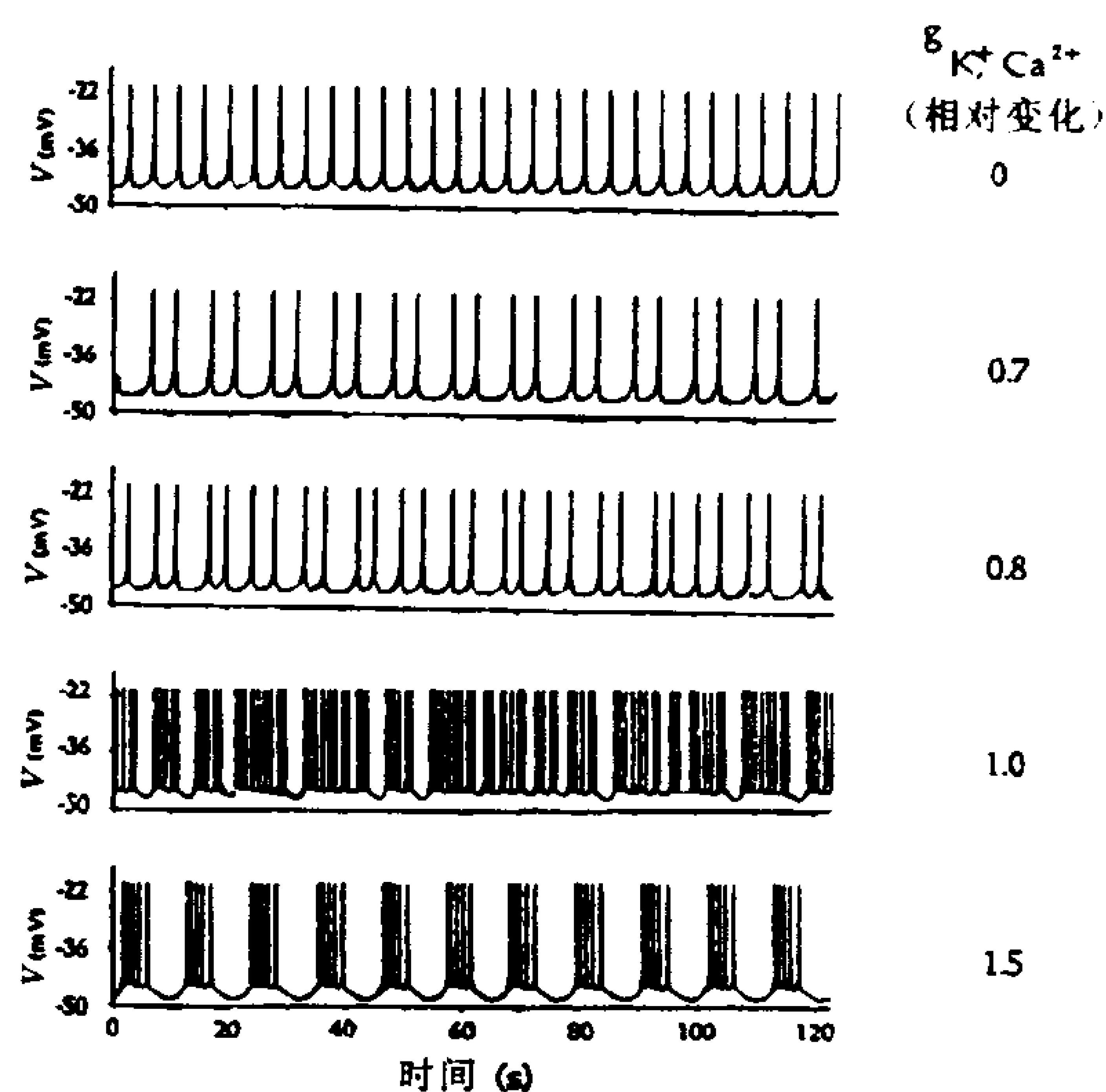


图4 分岔参数(钙依赖钾电导 g_{KC})的微小变化导致神经元膜的放电模式的变化。模式从单周期、2周期、4周期、混沌变至周期性爆发。

这些实验的妙处是:第一,他们清楚地显示了简单的细胞膜怎样有能力通过生理学上可能的参数的

控制自动产生混沌；第二，（当然同样重要）这些实验证明了简单系统可用相同的一套驱动微分方程组，产生许多不同行为。

适应行为中的混沌　通过类似于上面阐述的Rössler方法，在真实神经系统中也获得了混沌的证据。图5A是海蛞蝓 *Pleuobranchaea californica* 进行摄食行为有关的活动时一个神经元的发放频率的相图。由于不知道产生这个神经元活动的实际变量（像在大多数生物系统的实验测量情况一样），相图必须用时延-位移法重构，其方式是：发放频率的原时间序列绘在 X 轴上，然后把相同数据绘在 Y 轴和 Z 轴上，但分别以时延 τ 和 2τ 作位移。人们已显示这个方法可以产生与使用不同变量本身的分析等价的结果。但是，为使方法真实可靠，应选好时迟位移，以便产生数据的正交集，每个代表一个不同的变量。

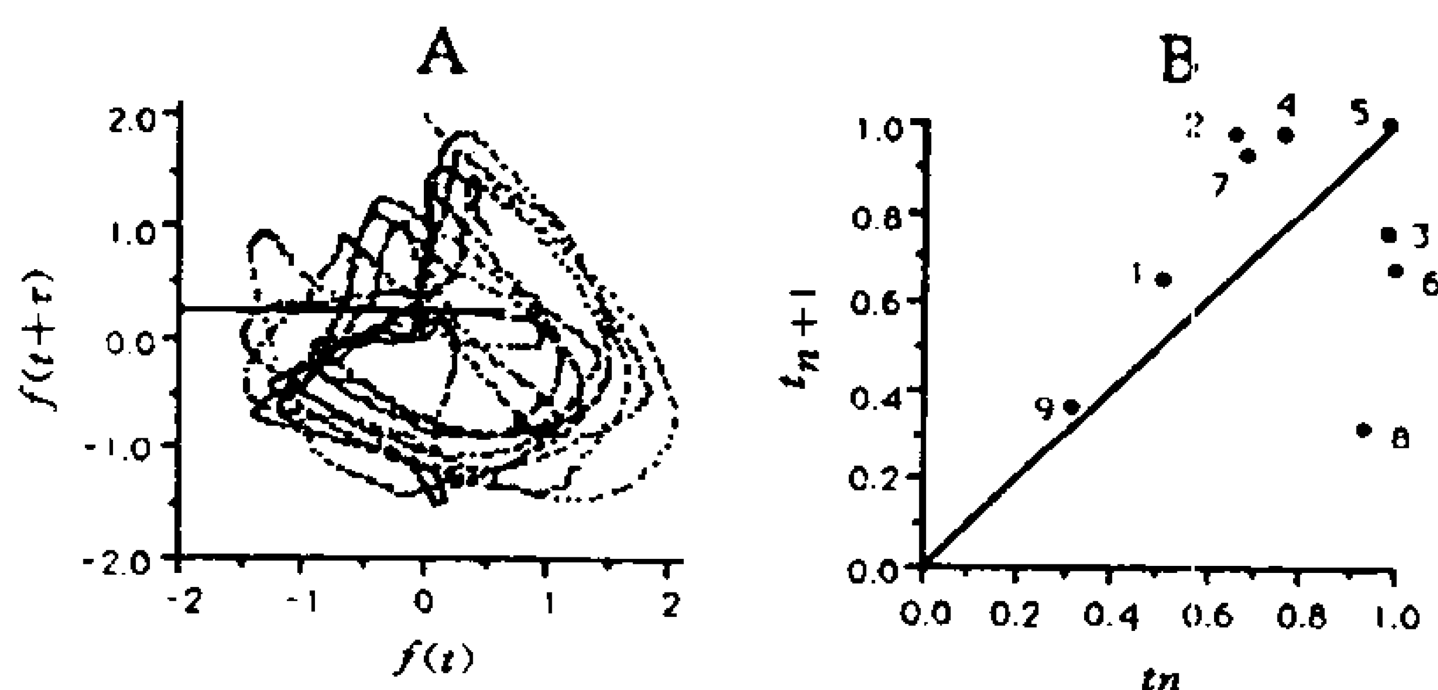


图5　A．海蛞蝓 *Pleurobranchaea* 神经元发放频率的二维相图，该神经元产生部分摄食行为模式。$f(t)$：原时间序列的映射（数值是正是负取决于基线频率缓升的下倾）。$f(t+\tau)$：位移了时延 τ 的相同时间序列，并绘在纵轴上。B．在图A显示的Poincaré截面的截线上，从单向交叉点的 $f(t)$ 值构建的1D映射。注意同3.95逻辑斯谛形状的相似性和在1:1线上很陡的负斜率。

从相图所示的截线近区获得的 X 值构建的一个1D映射出现在图5B。在这种情况下，正像在混沌的逻辑斯谛和Rössler方程的情况一样，1D映射的形状、其与1:1线交叉点处的斜率以及有序交叉对中伸展和折叠的证据，都表明存在混沌。

这类数据第一次提示，混沌吸引子本身可能包含产生适应反应的信息。其他实验室的早期工作在几个方面都提供了混沌的证据，包括皮层神经元的自发放电、兔嗅球中提供途径到气味特异极限环的基线混沌吸引子以及睡眠或癫痫发作时的脑电图（EEG）。

分数维　分析海蛞蝓神经元反应的其他方法也提供了与混沌一致的证据。值得讨论的一种方法是Grassberg-Procaccia积分自相关算法，它为一个系统提供了有关维数（v）的信息。v 给出了分数维 D（Hausdorff-Besicovitch）的估值。Mandelbrot杜撰出术语“分形”（fractal），且深入讨论了分形过程。分形过程是其 D 大于欧几里德拓扑维数 D_T 的过程。D_T 总是整数，而 D 通常（虽然不是严格地）是分数。例如，产生螺旋形吸引子表面的非混沌活动有一个等于2的欧几里德维数。当活动变得混沌时，它的维数 D 变得大于2。但是，当所有这些测度提供有关吸引子的几何信息时，v 则提供关于系统动力学的信息，这是因为它的计算对数据点覆盖吸引子表面的方式非常敏感。

Grassberg和Procaccia（1983）提供了对他们的算法的简要讨论。Mpitsos等（1988）给出了这种算法的一个应用。如图5所示，对 *Pleuobranchaea californica* 30多个运动神经元和中间神经元的数值分析得出相当低的v值，范围从1.27到3.35。Grassberg-Procaccia算法也提供了对可能参与产生时间序列的变量（时延空间的轴数）的估计；变量数也称为吸引子的“嵌入空间”。*Pleuobranchaea* 运动模式的嵌入空间在3到7之间波动，这不仅意味着 v 是低维的，还说明有几个变量参与活动的产生。神经元之间的差异提示，每个神经元的反应可能受不同机制的驱动，或受从生物系统获得的大量数据中产生的某些问题的驱动，这一点将在下面讨论。典型的Lyapunov主指数在0.11～0.55bit/s范围。

在神经行为系统中确定混沌方面的问题

文献讨论过有关证明混沌的许多问题。最清楚的是获得几何证据的方法，如上面对于逻辑斯谛和Rössler所示。数值方法是有帮助的，但至少对本评论者来说，数值方法还不太可靠，使用时必须加以修正。这主要是因为它们的值依赖于计算中使用的定标因素。

困难也来自生物时间序列的性质，特别是神经行为系统的性质。细致的动力学分析依赖于长的时间序列，为充分刻画其特征而覆盖吸引子表面，常常需要许多活动的轨道或循环。适应系统一般是短寿的。例如，考虑一下一个人在咽下食物之前咀嚼几次——产生周期性咀嚼运动的吸引子可能是费力的，但如此少的循环可能导致无法充分刻画吸引子的特征。第二个问题来自适应行为可能是非静态的。此外，相似的行为可能由不同的吸引子产生，也可能由在相空间运动的吸引子产生，或甚至由几个吸引子混合产生。

混沌的用途

有关兔的研究表明,在嗅皮层吸嗅之间产生的基线混沌吸引子可能提供一个适当的动力学途径,在吸嗅施加的气味时进入极限环,该极限环编码气味特异的活动。

混沌的另一个有趣的用途是,上述的对初始条件的敏感性提供了一种稳定的形式。由于输入的干扰使轨迹运动至构建新的初始数值集的其他参数位置,因此轨迹的未来增长将覆盖吸引子完全不同的区域,而不是未被干扰的轨迹覆盖的区域。与此对照,极限环则通过与热散失相似的方式消除干扰。这是由于在极限环中轨迹的偏离导致轨迹渐近地回到原路径的运动。这样的系统从环境中吸收的能量最终必定返回环境。因此,混沌系统通过产生更多的变异对刺激作出反应,而极限环是通过阻遏变异作出反应。

混沌变异赋予适应系统的稳定性允许系统对不可预测的环境进行一定程度的自动调节。例如,再考虑当一个人吃东西时意外地碰到一个嚼不动的异物可能发生什么事(为理解运动模式,排除有意识的控制因素)。如果产生咀嚼运动的运动模式是个极限环,在发现食物一致性突然的变化之前和之后,此人将试图完全一样地继续咀嚼。如果运动模式是由混沌吸引子产生的,咀嚼运动在每次碰到异物时将立即发生改变。

由于混沌的变异本身是一个行为的信号,就能产生混沌的程度上,脑似乎在产生尝试的信息,与不可预测的环境进行相互作用。因此,在混沌系统中,比在总是倾向于以相同方式作出反应的系统中,更有可能成功地产生新的反应方式和由小干扰产生的偏离。

混沌中编码的信息

现在回到我们在开始时提出的问题,混沌怎么能表示特异的信息?我们自己对 *Pleurobranchaea* 的研究已显示,所产生的行为和神经过程在接近的二次中也许决不会相同。行为的最终结果可能相同,但从一个时刻到另一时刻运动学特性是不同的,即行为完成的方式从一个时刻到另一时刻是不同的。可能这样说更好,即有了这样的变异性,混沌吸引子的整体结构本身就代表了行为,而不是特定轨迹的一个短暂部分。例如,在 3.95 逻辑斯谛,1D 映射的结构所提供的是行为的概图而不是其上的小的点集。因此,对逻辑斯谛、Rössler 和神经行为数据,该吸引子的整体结构提供了行为可能表达的视图,而一个给定的时间序列仅提供了这种可能性的一个例子而已。

更广泛的涵义

但是比混沌本身更重要的是更广泛的变异性这个主题。混沌只是一种形式。随机噪声和变异性的其他形式可能在生物反应的产生中也是重要的。例如,随机噪声在帮助神经整合机制更有效地落入最适宜的吸引子或跳离不适宜的吸引子方面可能相当有用。

也许混沌研究的最重要成果是,把动力学理论应用于神经元系统或其他生物系统,使我们重新考虑系统怎样工作的问题。在神经系统中,这种转变(主要源于经典理论对解释结果的无能为力)已远离了神经回路方法(这种方法把脑看作是配电盘),而转到考察在个体组成的群体中更易变化的相互作用。像术语"群体"所暗示的,从这样的研究形成的原理,可以独立于系统的尺度而应用到各种系统,从分子系统到生物体系统,或甚至到社会系统;从脑功能的时间演化到生物体和种系的表型进化。然而有趣的是,这个特点使生物系统具有适应性(如它们的反应和非静态性的有限时间过程),这又使从相对简单的模型系统发展而来的理论出现新的发展。

参考文献

Basar E, Ed. (1990): *Chaos in Brain Function*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

Chay TR(1985): Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physica* 16*D*:233 - 242

Grassberger P, Procaccia I (1983): Characterization of strange attractors. *Phys Rev Lett* 50:346 - 349

Mandelbrot BB (1985): *The Fractal Geometry of Nature*. New York: Freeman & Co

Mpitsos GJ, Creech HC, Cohan CS, Mendelson M (1988): Variability and chaos: Neurointegrative principles in selforganization of motor patterns. In *Dynamic Patterns in Complex Systems*, JAS Kelso, AJ Mandell, MF Shlesinger, eds, pp 162 - 190. Singapore: World Scientific

Skarda CA, Freeman WJ (1987): How brains make chaos in order to make sense of the world. *Behav Brain Sci* 10:161 - 195

Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA (1985): Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica* 16*D*:285 - 317

George J. Mpitsos

韩明虎　译　杨雄里　校

脑的磁共振光谱学

磁共振光谱学(MRS)是对活组织中的一些生物学上重要化合物进行化学特异的、无创的检测技术。可用于在体活动中脑研究的MRS方法是崭新的,许多科学家可能不熟悉它们。感兴趣的读者可通过查阅本文末尾所载参考文献,获得该主题的有关文献。

MRS的物理学原理

由于核磁共振(NMR)现象MRS才变得可能。当某些原子核置于磁场中时它们就像微小的棒状磁铁一样活动。它们可以顺磁场或逆磁场排列,而且可用射频能量通过辐照以一种可控的方式干扰原子核。在干扰弛豫期间,它们发射出射频信号,这些信号包含大量关于其内分子的信息。这个过程对结晶刚体到活的人体都是实用的,尽管在体情况下仅能检出mmol/L或接近mmol/L浓度范围的化合物。MRS被认为对多数人是无害的。应用它的仪器在价格上与电子显微镜及现代X光诊断设备相当。

NMR现象由斯坦福大学的Felix Bloch和哈佛大学的Edward Purcell于1946年独立发现。由于这一发现所具有的深远的重要性,他们获得1952年度物理学诺贝尔奖。近40多年来,NMR方法对试管大小的样品的研究变得越来越富有成效。到70年代末,在磁技术和高速计算方面的改善使相似的方法应用到大得多的样品,包括人体。

MRS和MRI

目前的对活动物和人的磁共振研究有两个相关但不可混淆的分支。磁共振成象(MRI)利用某种强信号的空间分辨率,通常是水分子中氢核的信号,形成解剖结构的图象。MRI图象比X射线方法包括计算机断层(CT)扫描得到的更细致,并使它们不包含电离辐射。MRS(这里要讨论的主题)利用源于^{31}P、^{13}C、^{1}H和其他原子核的弱得多的信号,获得存在于组织中的有关特异化合物的定量信息,其空间分辨率相对较粗。由于来自水质子的信号是至今从生物组织中可获得的最强的信号,因此MRI可以用比MRS所需要的更弱和不那么匀质的磁场进行工作。由于这个原因且MRI类似于CT扫描,其对在体的应用发展得很快。MRI已广泛用于常规医学诊断中。MRS现在仅仅接近这个阶段,但由于对许多种应用来说,同样的设备能用来获得图象和光谱,所以它的进一步临床发展可能非常迅速。

有效性研究

对认识得很清楚的代谢重点进行观察是光谱学技术在体应用的有效性检测方面重要的一步。在体MRS方法发展早期,几个实验室进行的有效性实验显示,在缺氧、缺血、低血糖、高碳酸血、低碳酸血和癫痫持续状态等已知会发生的生物化学变化,在病情进展时用MRS都可无创地观察到。这些大量的、日益增长的数据已经建立起MRS方法的可靠性,人们可以充满信心地使用它们来获得别的方法得不到的信息。

在体MRS的利用

在体使用MRS有两个主要原因。第一是纯粹科学性的——人们希望研究对组织破坏敏感的组织的性质。在其自然的激素、神经和血流动力学环境中及对器官不产生人工致死情况下所进行的代谢研究可期望得到复杂的有机体怎样工作的新认识。MRS的无创性意味着可进行重复测量,以致有可能对单个受试者进行动态研究。另一个原因主要是医学上的——为了研究人类可能独有的病理生理过程和最终提供对个体患者进行处理的有用信息。人们希望研究用其他方法不可接近的人体组织。在人脑中磷酸盐能量贮存、胞内pH、乳酸浓度和^{13}C标记率都是MRS可检测的变量的好例子,这些变量对上述两个目的都是重要的,且不易用任何其他技术进行研究。

有几种磁核可用于生物医学感兴趣的脑MRS观察。这里将只考虑^{31}P、^{13}C和^{1}H。

磷(^{31}P)光谱 几个种属动物的脑^{31}P光谱与图1所示的相似。图中至少存在七个共振,其中五个可以肯定地说是无机磷酸盐(Pi)、磷酸肌酸(PCr)和三磷酸核苷酸(NTP)的三个磷酸盐,它们的80%是脑中的三磷酸腺苷(ATP)。磷酸单酯(PME)和磷酸双酯(PDE)共振可能包含来自几个化合物的贡献,并不是所有这些化合物都已明确地鉴定。磷酸乙醇胺被认为是PME的共振的主要来源。甘油-3-磷酸胆碱、甘油-3-磷酸乙醇胺和某些它们的代谢产物,也许是PDE共振的主要来源,该部分可以占总^{31}P信号的40%之多,而且主要来自细胞膜中相对流动的磷脂成分。

胞内pH 在体大脑的胞内pH (pHi)的测定是^{31}P-MRS的一种特殊能力。Pi的共振频率对pH敏感,而且由于脑的胞内液体积相对比其他含有Pi的部分较大,因此Pi的化学位移可被用来估算脑的胞内pH。测定pHi的有创方法可用于实验动物,而

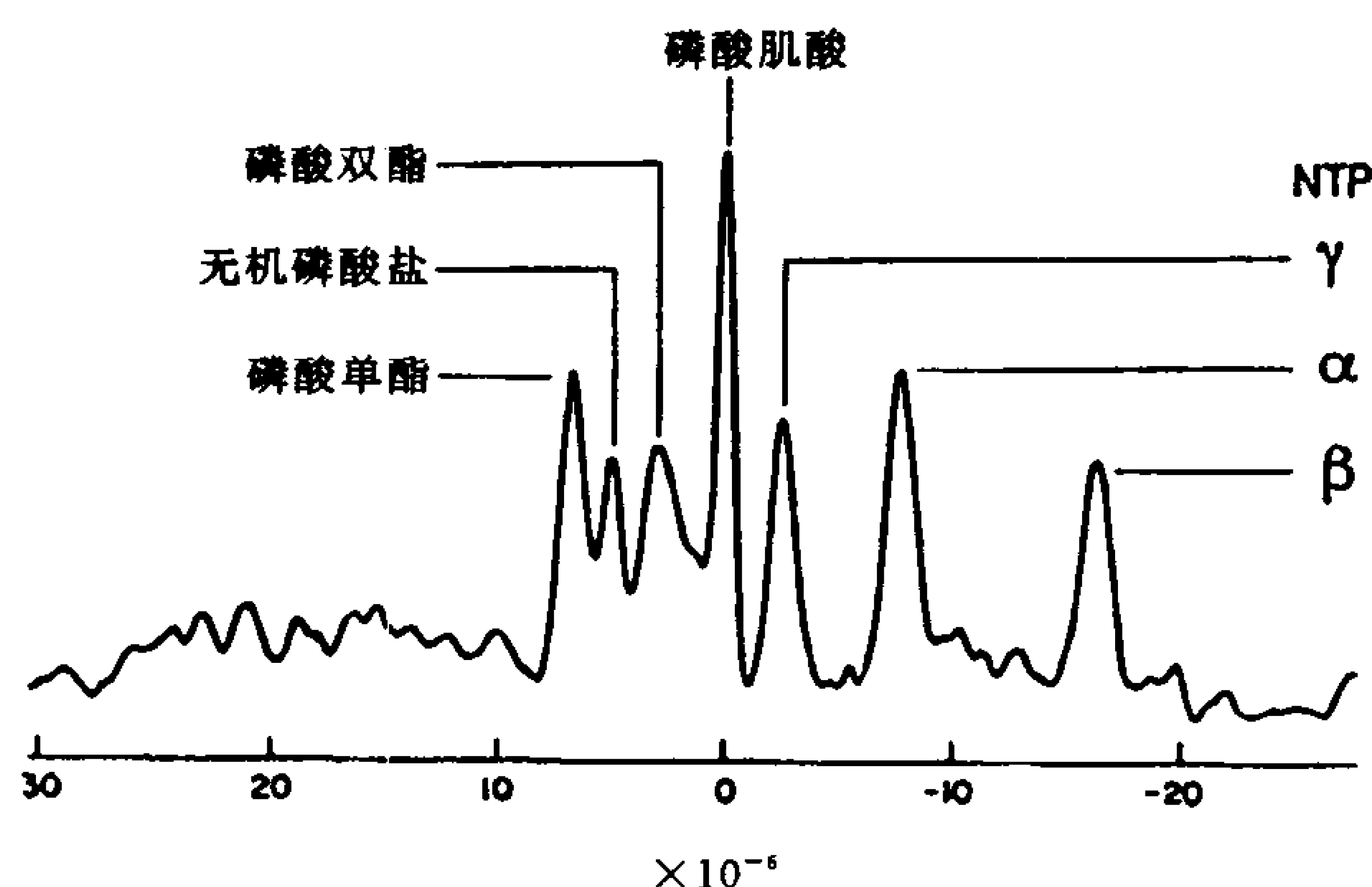


图 1　兔脑的^{31}P光谱。从其他动物(包括人)得到的脑光谱中存在七个标记的共振。NTP 共振主要来自 ATP,但也存在来自其他核苷二磷酸盐和三磷酸盐的贡献。横坐标的单位是每百万的分数(10^{-6}),这是一个在不同分子环境中相同动物的核共振频率方面差异的测度,微小但有特点;这些化学位移是 NMR 光谱学化学选择性的基础。化学位移是相对于选作参照点的某种共振的频率确定的,在该实验中以磷酸肌酸为参照点。以10^{-6}为单位的化学位移独立于磁场强度,因此使来自不同光谱仪的数据比较变得更容易。按惯例,化学位移的数字递增地向左绘出,这是降低磁场强度的磁场方向。$(10\sim30)\times10^{-6}$之间的变化是噪声。光谱是在一氧化二氮麻醉下从麻痹的、以泵维持通气的兔上所获得,扫描 512 次,记录 5min,在牛津 TMR32/200 光谱仪上用 4cm 表面线圈,在 1.9 特斯拉的磁场下操作。

且已存在可用于人的正电子发射断层方法。但在可预见的将来,^{31}P-MRS 方法的准确、安全和相对简单性保证了它将广泛地用于实验和临床研究。

磁化转移实验　通过选择性地短暂改变磁化状态的射频能辐照原子核,来"标记"具有相同共振频率的原子核是可能的。如果用酶学方式把这样的原子核,以所改变的磁状态的寿命相当的速度,从辐照时所在处的分子转移到其他分子,则它们在第二分子群中的存在可在其(不同)共振频率处被检测到。在适宜的条件下,可由活系统中的测量算出酶催化反应的速度常数和通过它的流量。在脑中,肌酸激酶和 ATP 合成酶反应的动态特性的某些方面可用^{31}P方法研究,当技术上的改进为在体检测提供更高的敏感度和分辨率时,其他反应可能也变得可以进行研究。虽然磁化转移实验的在体 MRS 方法学受制于技术极限,但它们提供了在自然的细胞环境下有关一些酶功能的重要而独特的动态信息。从完整细胞制备中得到的结果表明,这样的技术为酶调节的某些方面开拓了一个独特的窗口。

碳(^{13}C)光谱　由于^{13}C的固有特性,在有机化合物的碳光谱中共振频率的范围("化学位移"范围)接近200×10^{-6}宽,相比之下在^{1}H和^{31}P的光谱中分别为10×10^{-6}和30×10^{-6}左右。从有机群品得到的^{13}C光谱很可能包含清晰地相互可分辨的(分离的)共振,致使对它们表示的化合物或出现的化学基的精确测定成为可能。但是,由于三方面原因^{13}C的信号比^{31}P信号更弱:第一,^{13}C固有信号的强度只有^{31}P强度的四分之一左右;第二,^{31}P在性质上接近 100% 丰富,而碳原子核只有 1.1% 是磁同位素^{13}C,剩下的是无磁性和不产生 NMR 信号的^{12}C;最后,^{13}C与附近^{1}H核的磁相互作用,通过把^{13}C共振分解成许多较小的共振,减弱可从^{13}C检测的信号,该相互作用常常可以通过用不引起组织发热的能量对^{1}H核进行选频辐照使之除去,但它使观察更加复杂。这些因素的总体效应对活系统的^{13}C光谱学研究是一个障碍,虽然并不是一个不可克服的障碍。关于细胞悬浮液、灌流器官和最近关于在位器官的^{13}C代谢研究方面的文献已有大量的积累,对这些工作已有综述(见参考文献提供的资料)。

图 2 显示缺氧后在$^{13}C_1$-葡萄糖灌注之前和之后从活兔脑得到的^{13}C光谱。位于下面的(差别)光谱的所有共振是这个实验程序所产生的,未改变的共

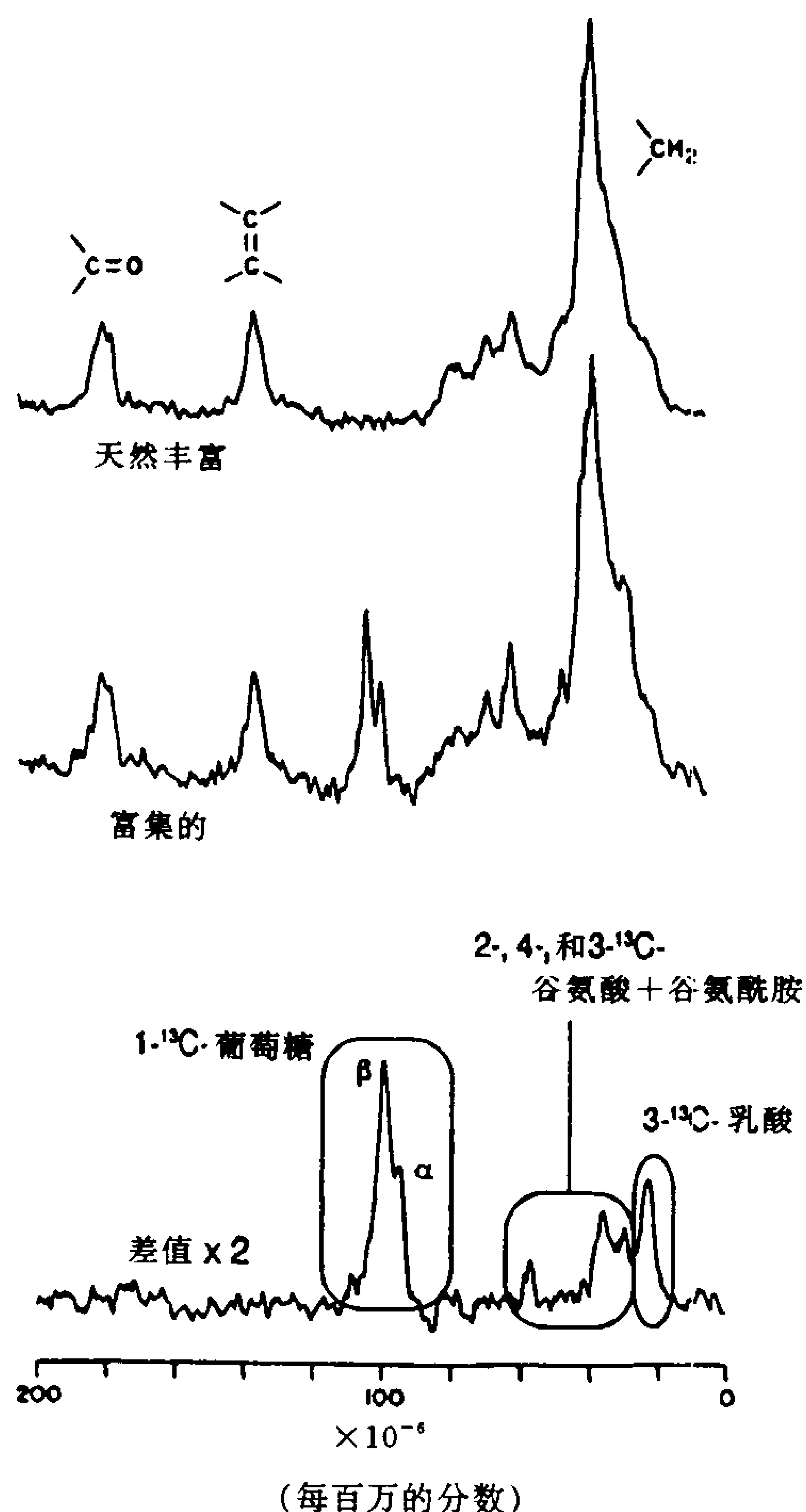


图2 兔脑^{13}C光谱。主要在羧基、烯烃和亚甲基键结构中天然丰富的^{13}C(总碳的1.1%)是产生上列光谱中三个突出共振组。在$^{13}C_1$-葡萄糖静脉灌注和诱发缺氧后,来自灌注葡萄糖的α和β异头物(anomer)光谱减去上面光谱所得光谱(差值)显示出其他新的共振,这些共振由^{13}C流入乳酸的甲基碳和谷氨酸及谷氨酰胺的碳2、3及4所产生。光谱是消除质子偶合的,光谱在1h内获得,在1.9T光谱仪用24mm表面线圈,兔制备如图1所述。

振通过相减加以消除。得自$^{13}C_1$-葡萄糖的大的共振主导了差别光谱,而得自$^{13}C_3$-乳酸的共振记载了^{13}C沿糖酵解途径的运动。一些^{13}C还在谷氨酸和谷氨酰胺中被检出(该实验用的1.9T磁场未把这些化合物的共振相互分开)。^{13}C-乳酸信号在两次进入缺血过程中上升、下降、再上升,而从氨基酸得到的信号则稳定上升。这些结果说明,富含^{13}C的脑代谢物的在体检出是可行的。因而,天然状态下^{13}C含量不那么丰富是幸运的事情,因为它使进行浓集的代谢物的更新研究成为可能。图2所示的实验是在磁场强度为1.9T——对人研究可用的磁场强度下进行的。类似于图示实验的代谢研究可在人体上进行,且最近的光谱学进展表明,在以下关于剪编技术部分将要叙述的结合^{13}C和^{1}H的方法对医学目的将是特别有效的。

氢(^{1}H)光谱 ^{1}H的MRS信号固有地比任何其他原子核得到的都更强,且几乎所有的浓集的代谢产物都包含^{1}H核。原理上,这可用来在^{1}H光谱中鉴别代谢产物。直到最近,有两个问题还使这一点仍无法在活系统做到。第一,在水中从^{1}H核得到的信号太强,以致在它存在时自其他化合物产生的弱得多的信号难以检出。在用^{1}H光谱学对非活体系统进行的研究中,这个问题得到解决,方法是将样品脱水,并再把样品悬浮于无^{1}H溶剂中以得到分子的流动性。自1983年以来,消除水共振的技术已成功地应用到活体系统。其次,^{1}H的化学位移范围很窄,以致有许多不同化合物来的共振相互重叠,这一点干扰了它们的定量化。通过实时剪编光谱程序的发展,处理这个问题已取得重要进展,从而能选择性地和定量地检出几个代谢产物。

图3是从活兔脑得到的^{1}H光谱。中心位于4.7×10^{-6}的水共振已用射频辐照大大地减小,这个射频辐照对感兴趣的共振光谱部分是选择性的。图3里出现的信号来自各种小的代谢产物,它们比水都少密集得多,因此它们给出小得多的信号。最初把这些小共振指定为特殊化合物或化学群是基于最近30年内积累的数据,这些研究者把NMR检测与传统生物化学检测相对起来。三个最突出的共振已指定为含胆碱的化合物、总肌酸(肌酸加PCr)和*N*-乙酰天冬氨酸(NAA)。也存在来自谷氨酸、谷氨酰胺和天冬氨酸的稍弱的共振。光谱中还有许多稍弱的共振仍未被鉴定。

任何依赖于特定化合物的测量方法将为含有许多产生相接近的信号的化合物的样品所影响。MRS也不例外。在体时这个问题特别大,因为还没有通常对样品进行物理或化学分割来简化信号源的生化策略。在有些情况下,已发展了特别成功的方法来简化在体的光谱。所有这些方法都可用于人和动物。最有效的两种方法是称为同核剪编和异核剪编的相似的技术。在具有与邻近碳原子形成键的^{1}H核分子中,^{1}H核之间以称为同核偶合的高度特殊的方式进行磁性相互作用。有时这种偶合可被

用来从单个化合物中选择性地获得一个信号，甚至当这个信号在未修饰的光谱中与混淆它的信号混在一起时。乳酸是神经化学中一种重要的化合物，它就是用这种方法检测的一个例子；在足够强的磁场中，一些氨基酸也可以检测出来。磁偶合也存在于以键相连的^{1}H核和^{13}C核之间。这种异核偶合比质子间的同核偶合要更强。它的重要性在于提供了一种方法，利用^{1}H检出的高度敏感性，在某些位置上，测量感兴趣的生物分子中^{13}C的分级的富集，从而使得人们有可能进行无创的代谢更新的研究。

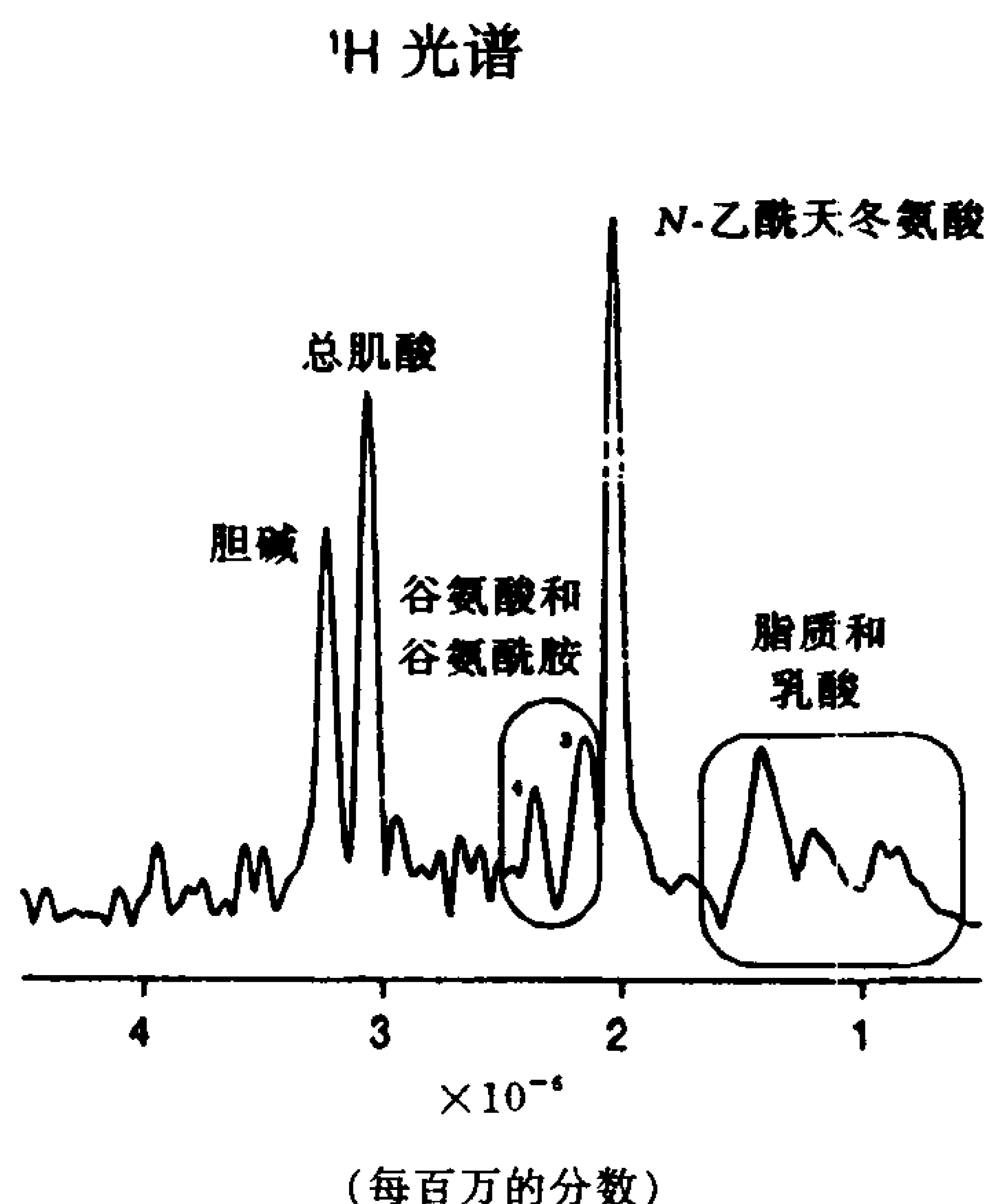


图3　兔脑^{1}H光谱。通过半选样性激发，来自水质子的大的共振被减弱，使得其他化合物的几个小得多的共振显露出来。标记指明这些共振来自含胆碱化合物(胆碱)、磷酸肌酸＋肌酸(总肌酸)、谷氨酸＋谷氨酰胺(谷氨酸和谷氨酰胺)和N-乙酰天冬氨酸。位于1.33×10^{-6}的乳酸共振，部分地同未鉴定的脂质的共振同时共振。但是，在光谱中几乎所有其他峰都是代谢产物的共振；噪声变异在幅值上与化学位移轴上的核对符号可比较，而且噪声变化与代谢产物信号的比例在图2的^{13}C光谱中要小得多。光谱从一氧化二氮麻醉情况下麻痹、以泵维持通气的兔在4min中积累的128次扫描获得，在4.7T时用16mm表面线圈研究。

对人的研究

对人脑的第一次MRS测量是80年代早期从婴儿得到的^{31}P光谱。到80年代中期，建造了具有足以容纳成人的空腔的光谱仪——主要作为医用MRI快速发展的副产品——显示了^{31}P和^{1}H MRS两者的可行性。从那时起，几个研究组已描述过，在1.5到2.3T磁场强度下，以越来越复杂的测量来操纵磁场和射频场的新方法，用MRS对正常和病理脑的生物化学的研究已在进行之中。用于这种研究的光谱仪相似于现在广泛用于诊断的MRI；许多这样的仪器经过较简单的修改就能对脑作MRS。至今所显示的观察能力的极限：从10cm^{3}脑中在5min获取时间内大约是500μmol/L。这些极限是相互影响的，更长的时间和(或)更大的体积将产生更高的敏感度。在中风和肿瘤患者以及正常人的过度换气和光刺激期间，已观察到脑乳酸的升高。对癫痫、多发性硬化和痴呆等的初期研究已经开始。用加在葡萄糖中的^{13}C进行乳酸和谷氨酸的更新测量显示在人是可行的。这种用无创的、化学特异的方法测试人脑动态现象的能力是MRS最有利的方面之一。与其他类型MRS测量和MRI相结合，很可能在脑代谢研究方面开创一个新时代。

参考文献

Bottomley P (1989): Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: Clinical tool or research probe? *Radiology* 170:1－15

Gadian DG (1982): *Nuclear Magnetic Resonance and its Applications to Living Systems*. Oxford: Clarendon Press

Prichard JW (1991): Magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolism in vivo. In *Diseases of the Nervous System*, 2*nd ed*, Asbury AK, McKhann G, MacDonald I, eds. Philadelphia: WB Saunders

Prichard JW, Shulman RG (1986): NMR spectroscopy of brain metabolism in vivo. *Ann Rev Neurosci* 9:61－85

James W. Prichard

韩明虎　译　杨雄里　校

脑重占体重的比例

我们仍不明白为什么体型较大的哺乳动物、鸟类以及爬行类有较大的大脑。对此，进化论认为物种发展到有大脑才具有最大的生殖成功。这个论点基于以下两个前提：第一，在某一种系的个体之间，脑重一定存在可遗传的变异；第二，依据个体脑重的差异，个体之间生殖成功的程度不同。由于缺乏对

照实验，而这种对照实验往往也是难于做到的，因此进化论生物学家经典地采用了种间变异，这实际上是许多自然实验的结果。不同的物种是在具有不同选择力的环境中得以进化的。在物种变量（诸如脑重、体重以及生态习性）之间存在的关系，有助于我们从进化和适应的意义上去理解这些变量的功能意义。最近这方面的分析研究使数据库中增加了新颖而清晰的模式，最终只能从进化代价和进化得益的角度去理解。

早在 10 年前，人们普遍认为所有哺乳动物的脑重是其体重的 0.67 次方。后来，大多数功能方面的探讨都用体表面积，这是因为几何体积相等的物种，其体表面积是按体重的 0.67 次方而增加。这意味着脑重随着体表面积的增大而直接增加，而且提示脑重是由大脑赖以接受信息的体表面积所决定。然而，更为精确的分析证实，哺乳动物的脑重接近体重的 0.75 次方（图 1）。这个数字是基础代谢率为体重的次方数。由于大脑是一个需要消耗高能量才能得以产生和存在的器官，因此，脑重在某种意义上与基础代谢率有着进化的联系。问题的复杂性在于鸟类和爬行类的脑重大约是体重的 0.56 次方，而新生动物脑重又是一个关键性变量。

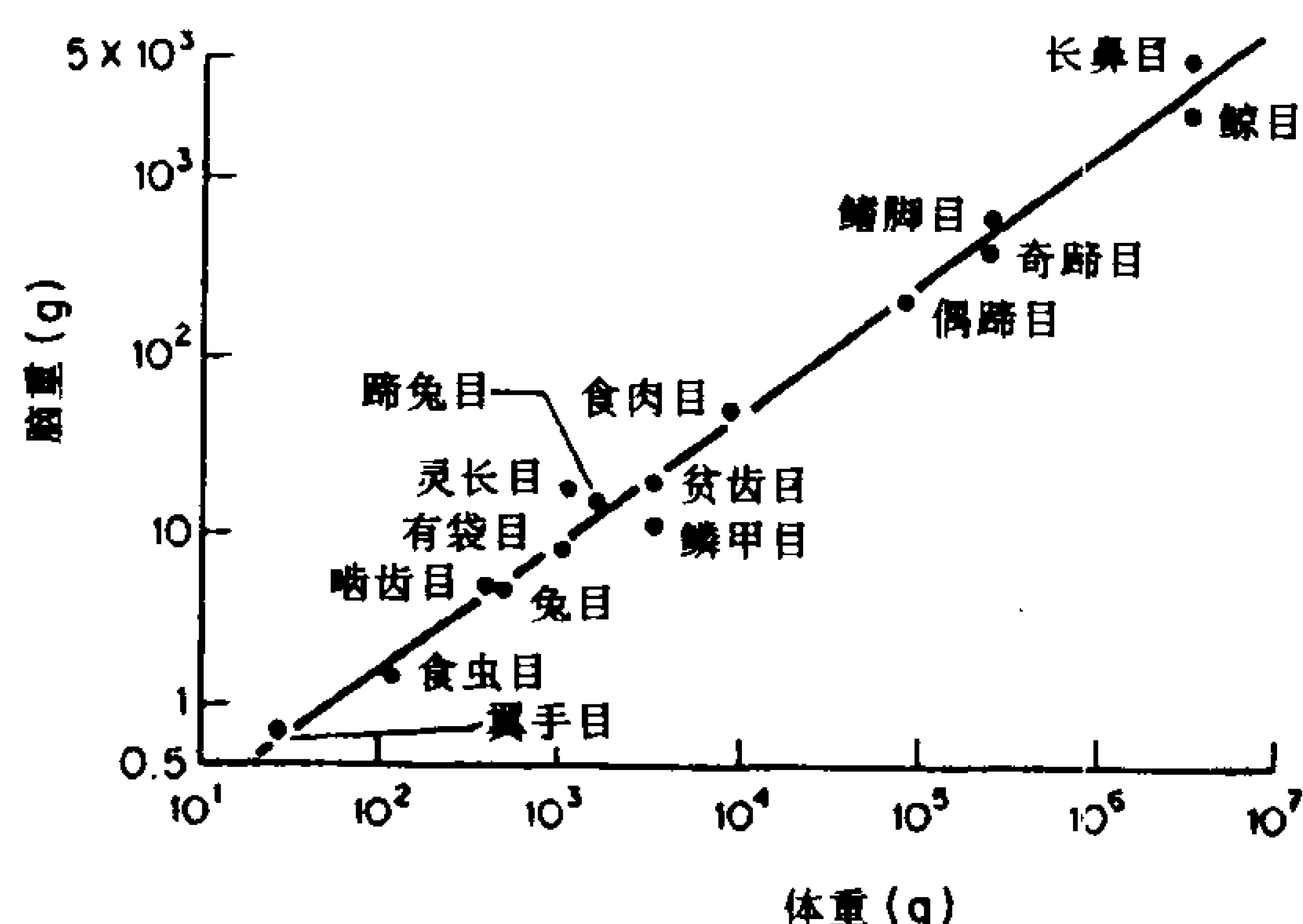


图 1　15 个目哺乳动物的脑重和体重之间关系图解。图中点所代表的值是取其目下所有科的平均值，它是通过测定 883 种动物的属值而计算出来的。

鸟类和爬行类能够产卵，而哺乳动物不能。于是提出下面的设想：(1) 卵重是母体体重的 0.75 次方；(2) 新生动物脑重是卵重的 0.75 次方；(3) 由于出生后很少或没有神经细胞分裂，因此成年动物体重是新生动物体重的 1.0 次方。将上述三个指数相乘，其结果为 0.56，这就是成年鸟类和爬行类脑重和体重的比例。由于雌性哺乳动物不产卵，因此第 1 个 0.75 指数不予考虑，把其余两个指数相乘为 0.75，这就是我们所观察到的哺乳动物脑重和体重的比例。这种推理思路是我们迈出有希望的第一步，然而它提出一些需要重新思索的实验性预言。

关于脑大小的种间差异的能量假说基于以下的观点，即新生动物脑的大小受制于鸟类和爬行类卵的代谢率以及哺乳动物母体的代谢率。由于卵必须为发育的幼雏提供全部能量，但是还不清楚，为什么在详细分析个体发育的能量需要以后，会得出正在孵化中的脑重是卵重的 0.75 次方，即使发育中大脑的生长和维持特别需要消耗能量。这些必要的计算工作还没有做过。然而，根据能量假说的可靠预测，单位体重基础代谢率高的物种生育出下一代的脑重应该比母体体重所预测的要大些。这种预测被证实并不符合实际。母体基础代谢率并不比母体体重更好地预测新生儿脑重。此外，相对于母体体重（或基础代谢率）来说，能生育出一大窝幼雏的物种，不会因能量限制而生育出大脑较小的下一代。不过，这些研究已经揭示了新生脑大小的一个重要的影响因素。生育早熟后代（指刚出生后就能睁眼）的哺乳动物相对于其身体大小来说有较长的怀孕期，所生育

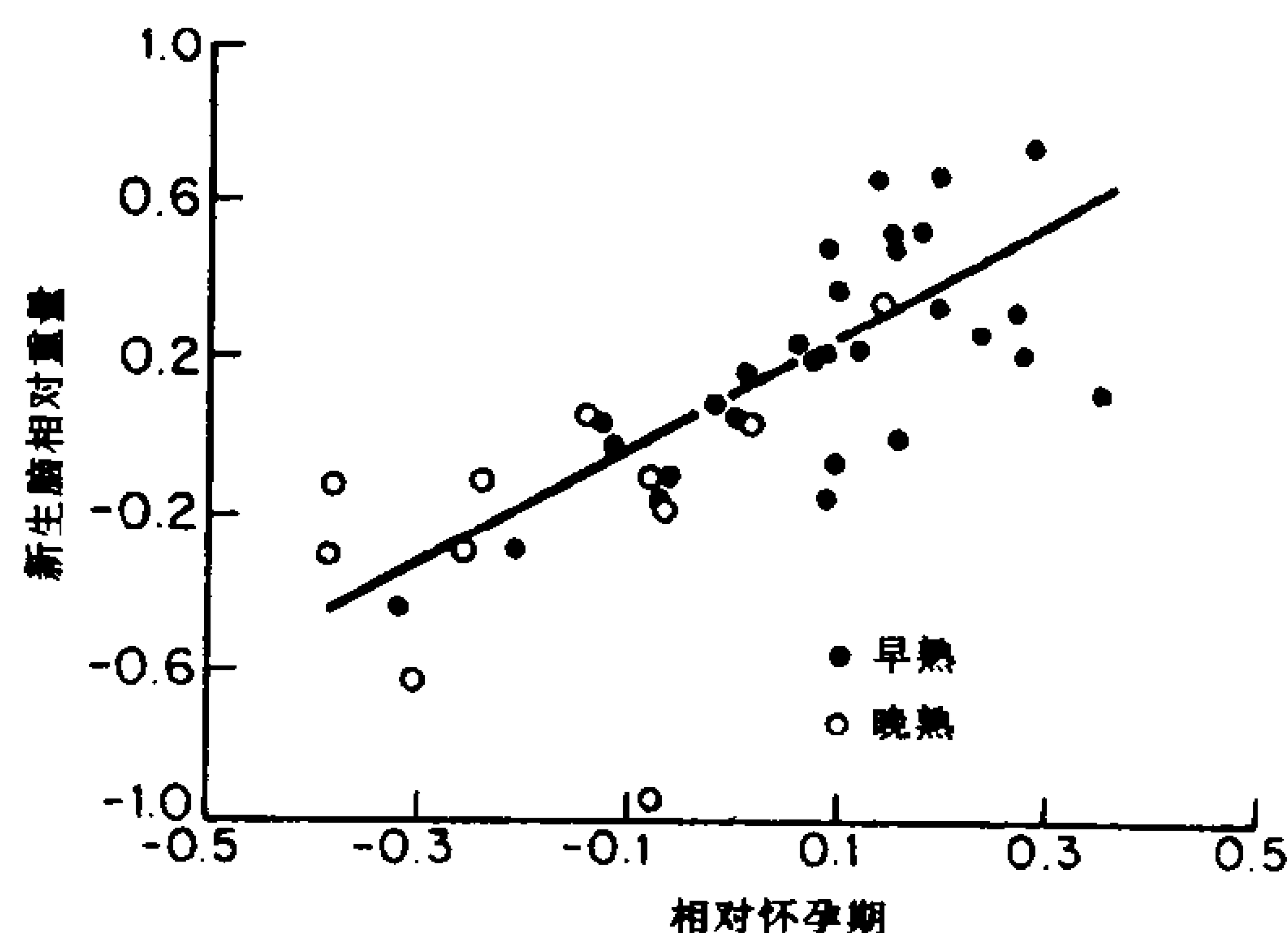


图 2　41 个科的哺乳动物的新生脑大小和怀孕期时间之间关系。这两个变量中已除去了身体大小的影响（新生脑重和怀孕期时间对体重作回归直线，变量的值在这条最佳直线上、下偏离）。一定身材母体有较长怀孕期与相对较大的新生脑重相关。图中远离直线的点代表熊（*Ursidae*：*Ursus arctos* 和 *Ursus maritimus*），它是一个例外，虽然身材高大，但每胎只生一个而不是两个，而且在冬眠前生育出很不发育的后代。

的幼雏的脑相对较大（图 2）。然而出生后，晚熟哺

乳动物会追上体重相当的早熟哺乳动物,晚熟哺乳动物和早熟哺乳动物的成年脑大小没有明显差别。鸟类的情况则完全不同,晚熟鸟孵化时的脑比早熟鸟的小,但到成年期的脑又变得较大,鸟类(但不是哺乳动物)的这种发育模式能很好地预测成年脑的相对大小。那么,哺乳动物有较长的怀孕期或鸟类有较长的孵化期的好处是什么呢?从自然群体得到的数据分析显示,生育早熟后代的动物比单从身体大小预测的动物有较低的死亡率(图 3)。早熟动物具有较大的新生脑也许是适应的结果,以躲避追杀和其他原因引起的死亡。

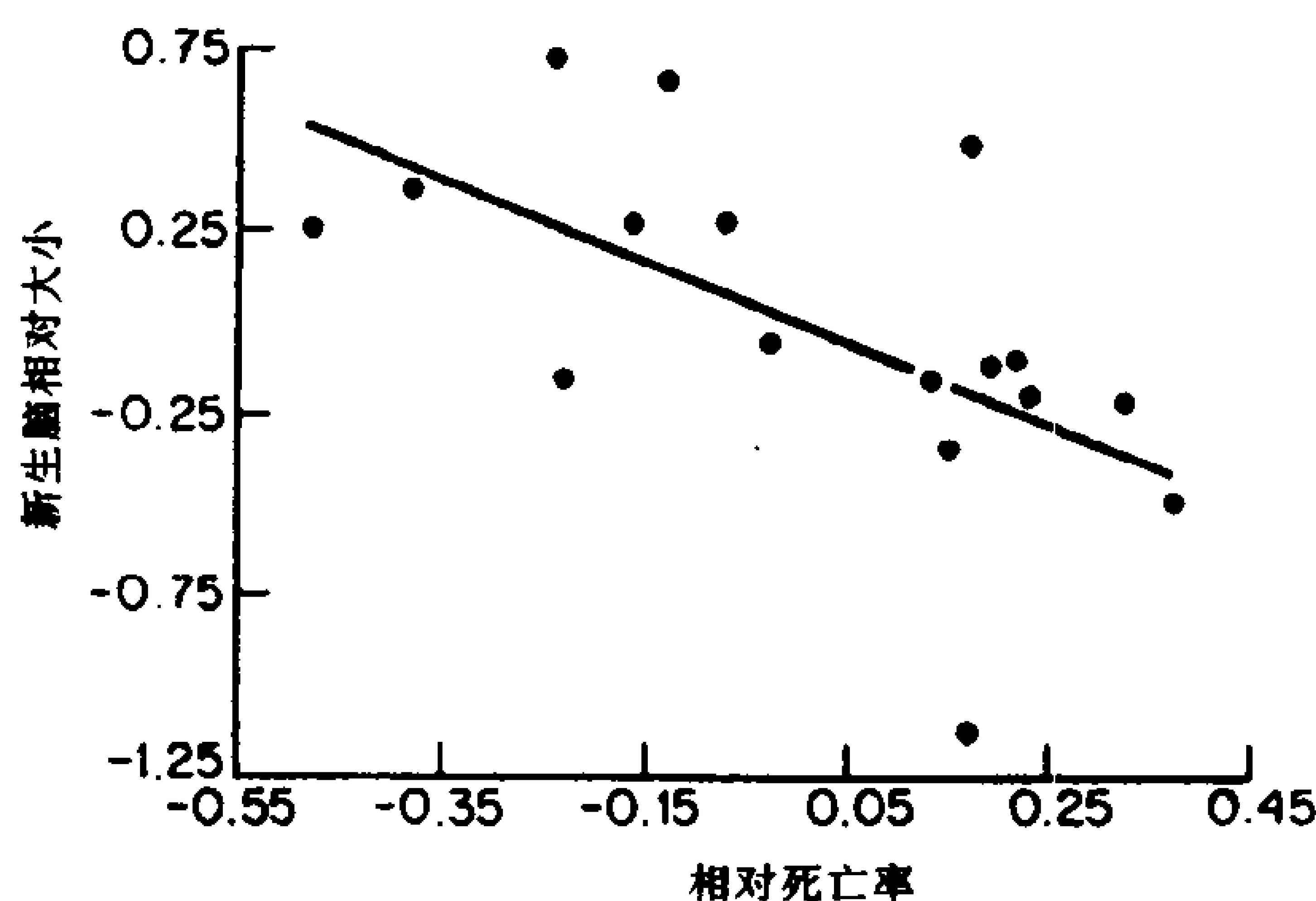


图 3 如图 2所示,若排除身体大小的影响,具有较大新生脑的哺乳动物死亡率较低。

那么,脑的相对大小(常称为脑形成或脑化,encephalization)的生态相关因素是什么?在鸟类中没有明确的模式,但在几个生态习性不同的哺乳动物目中饮食是与脑形成相关的。灵长目中的食叶性动物(它们靠食叶为生)比食果性动物(它们靠食果为生)以及食虫性动物发育形成的脑较小。在小型哺乳动物中,食草性和食叶性动物比食籽性和食虫性动物发育形成的脑较小。在蝙蝠类中,食虫性动物比食果性脑形成较小。在每种情况下,饮食上的差异很可能涉及到不同的寻找食物模式。而且已有证据,脑形成较大的动物能以某种方式整合来自更广、更为复杂的栖息区域的信息。这种解释最终并不令人满意,因为大脑的不同部位有不同的功能,我们希望根据动物的生理需要弄清它们在发育过程中所形成的脑结构差异。关于鸟鸣核团大小及其功能需求相关的经典性研究不必在此重复。最近有两项内容相似的研究,虽然它们并不涉及脑结构重量的时间变化,但与脑结构大小的种间差异有关。

实验研究已证实,鸟类的海马与食物的贮存习性密切相关。如果一只鸟已贮存好食物,一旦损坏它的海马,它就不能重新找到它的贮存处。具有贮存食物习性的鸟类是否有较大的海马?事实的确如此,而且具有贮存食物习性的鸟类往往把密藏处遍布于领地内。它们的海马与不贮存食物的近亲鸟类相比,不论相对于身体重量还是相对于端脑重量来说,都比较大(图 4)。另外一项具有相同思路的研究证实,夜间活动的鸟类与白天活动的相比有较大的嗅叶,夜间活动的动物大概需要非常发达的嗅觉,因为它们较少地依赖于视觉。正像上述海马研究一样,嗅球大小的差异与夜间活动习性有关,这样相同的模式在几个互相独立的进化谱系中也存在。

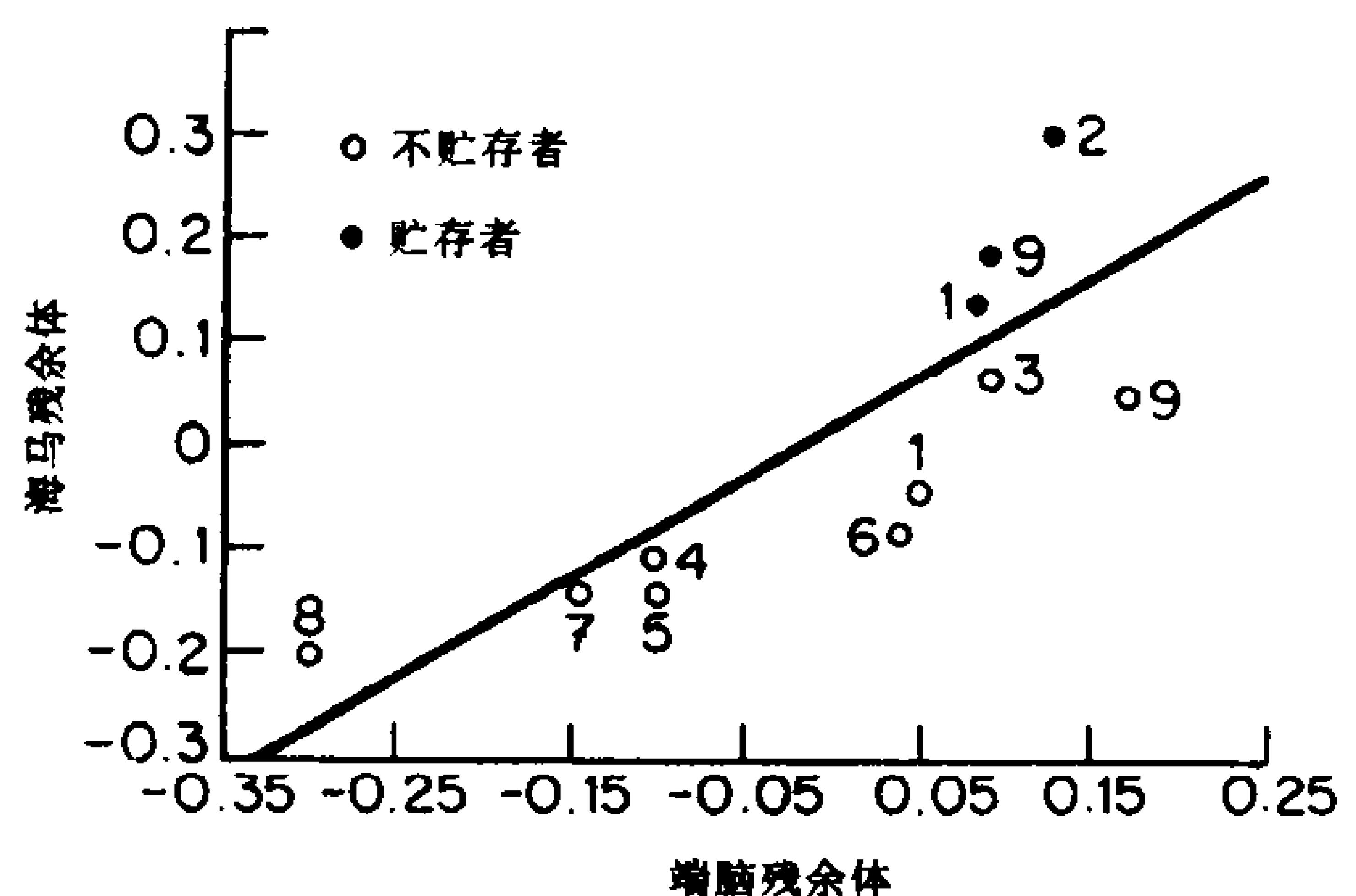


图 4 具有贮存食物习性的鸟类相对于其身体大小,其海马比根据端脑大小所预测的要大。属于同一属的动物种类数目以同一数字表示。

在有关文献中最复杂的问题之一是,亲缘关系接近的动物脑重差异比根据体重预测的要小。最近一项研究给这种现象增加新的内容,即这种现象只出现在灵长目、蝙蝠和小型哺乳动物等三个哺乳动物目。正如上面所提及的,这三个目存在有脑形成和饮食之间关系,是不是亲缘关系远的动物由于摄食的不同而导致脑的大小有很大的差异?这个问题的回答是肯定的。亲缘关系接近的动物的摄食差异经统计对照处理后,我们发现其脑的大小与根据体重差异所预测的差不多。这个结果提示,哺乳动物的脑大小差异很大程度上是适应性产物,同时也表明遗传制约脑大小的进化观点可以适用于进化过程中很短的时期,而不像过去想象的那么长。

参考文献

Harvey PH (1988): The allometric approach to species differences in brain size. *Hum Evol* 3:461 - 471
Krebs JR, Sherry DF, Healy SD, Perry VH, Vaccari-

no AL (1989): Hippocampal specialization of food-storing birds. *Proc Nat Aca Sci USA* 86: 1388 - 1392

Martin RD (1981): Relative brain size and basal mass rate in terrestrial vertebrates. *Nature* 293: 57 - 60

Pagel MD, Harvey PH (1988): How mammals produce large-brained offspring. *Evolution* 42: 948 - 957

Pagel MD, Harvey PH (1989): Taxonomic differences in the scaling of brain on body weight among mammals. *Science* 244: 1589 - 1593

Paul H. Harvey, Mark D. Pagel
周先举 译 印其章 校

脑损伤

细胞反应

脑损伤后,细胞可出现机械性损伤(如去神经)或因损伤引起的继发性功能失调。这些功能失调的细胞,尽管不是不可逆的损害,但是处于易损状态,以至对各种刺激十分敏感。因此,这类细胞的存活能力主要取决于细胞内外环境的状态。直到现在人们才开始对促使和维持这种易损状态的事件有所认识。

在动物实验中,大鼠因液体冲击作用(脑移动)造成损伤后数分钟内大量细胞非选择性地释放神经递质。其中兴奋性氨基酸谷氨酸盐在诱发跨细胞膜离子转运方面起主导作用。事实上,损伤后细胞外谷氨酸盐和钾离子迅速明显增加,5min 内恢复正常(图 1)。同时伴有的钙蓄积与谷氨酸盐和钾不同,可持续达数小时(图 2)。这种离子流动使细胞能量需求发生明显变化,短时期内葡萄糖的利用率可增加 80%,持续至少 30min(图 2)。可以断言,谷氨酸盐在细胞离子转运与葡萄糖高代谢状态方面起重要作用,因为这两种作用均可被谷氨酸受体颉颃剂所阻断(图 3)。

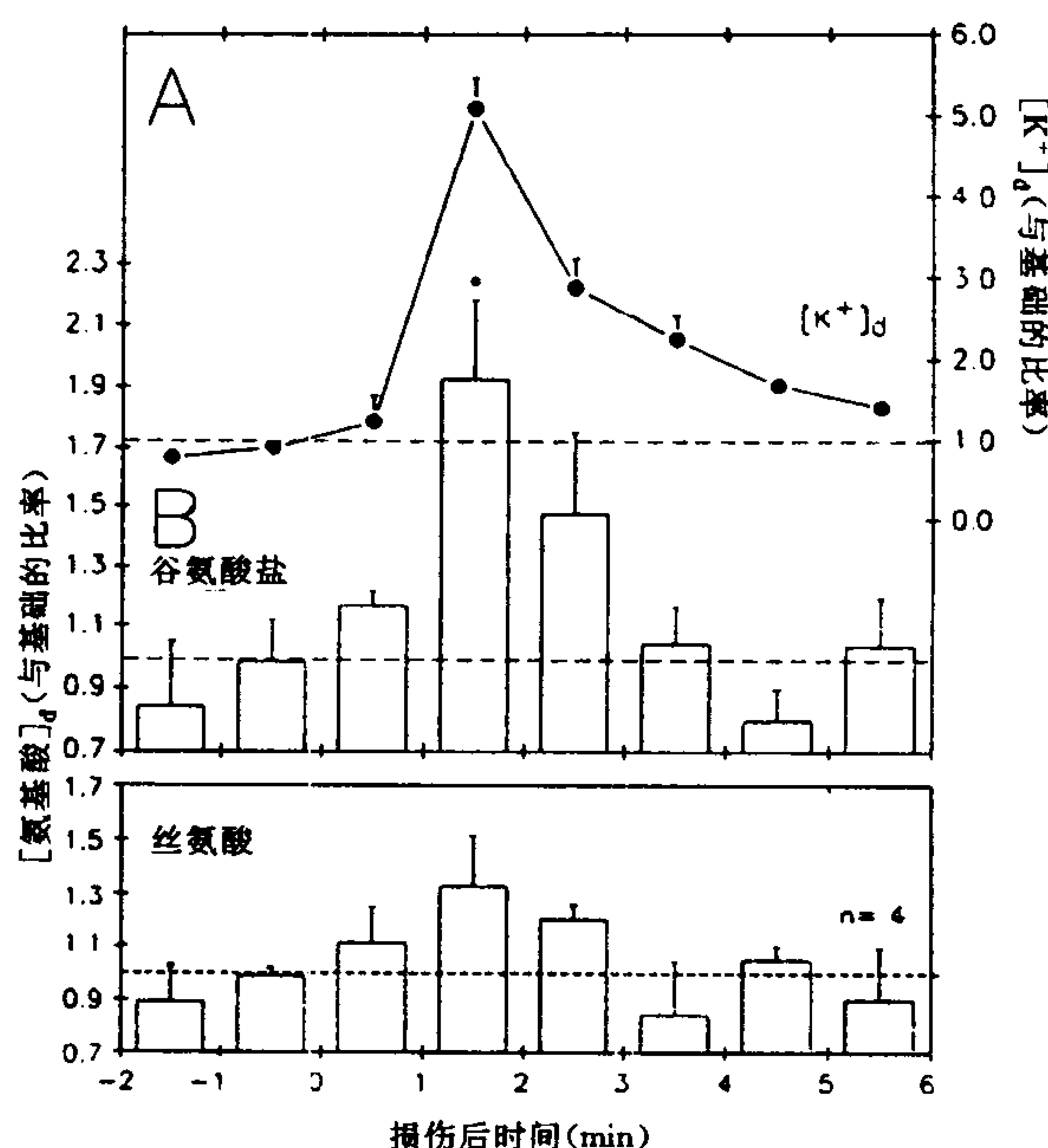


图 1 大鼠脑冲击伤后采用微透析法(灌注速率 = 5.0μl/min)测定海马回细胞外钾离子($[K^+]_d$)(A)和谷氨酸盐($[Glu]_d$)(B)的变化。同时列出细胞外丝氨酸的浓度改变以作比较。在横坐标时间标记 0 处给予外伤。$[K^+]_d$ 和氨基酸浓度均以各自与损伤前 5min 的基础比率(均数 ± 标准误)表示。给出每一个取材期中间的一分钟值,$[K^+]_d$ 和氨基酸分别以点状符号和直方柱表示。起始反应延迟一分钟是由于透析系统内存在 5.0μl 死腔。* $P < 0.05$ 与损伤前基础比较,$n = 4$,配对 t 检验。

在实验大鼠看到的葡萄糖利用增加与其他实验动物(猫)的发现完全相符,表现为损伤后乳酸积聚和磷酸肌酸含量下降。这些变化与脑组织的酸中毒

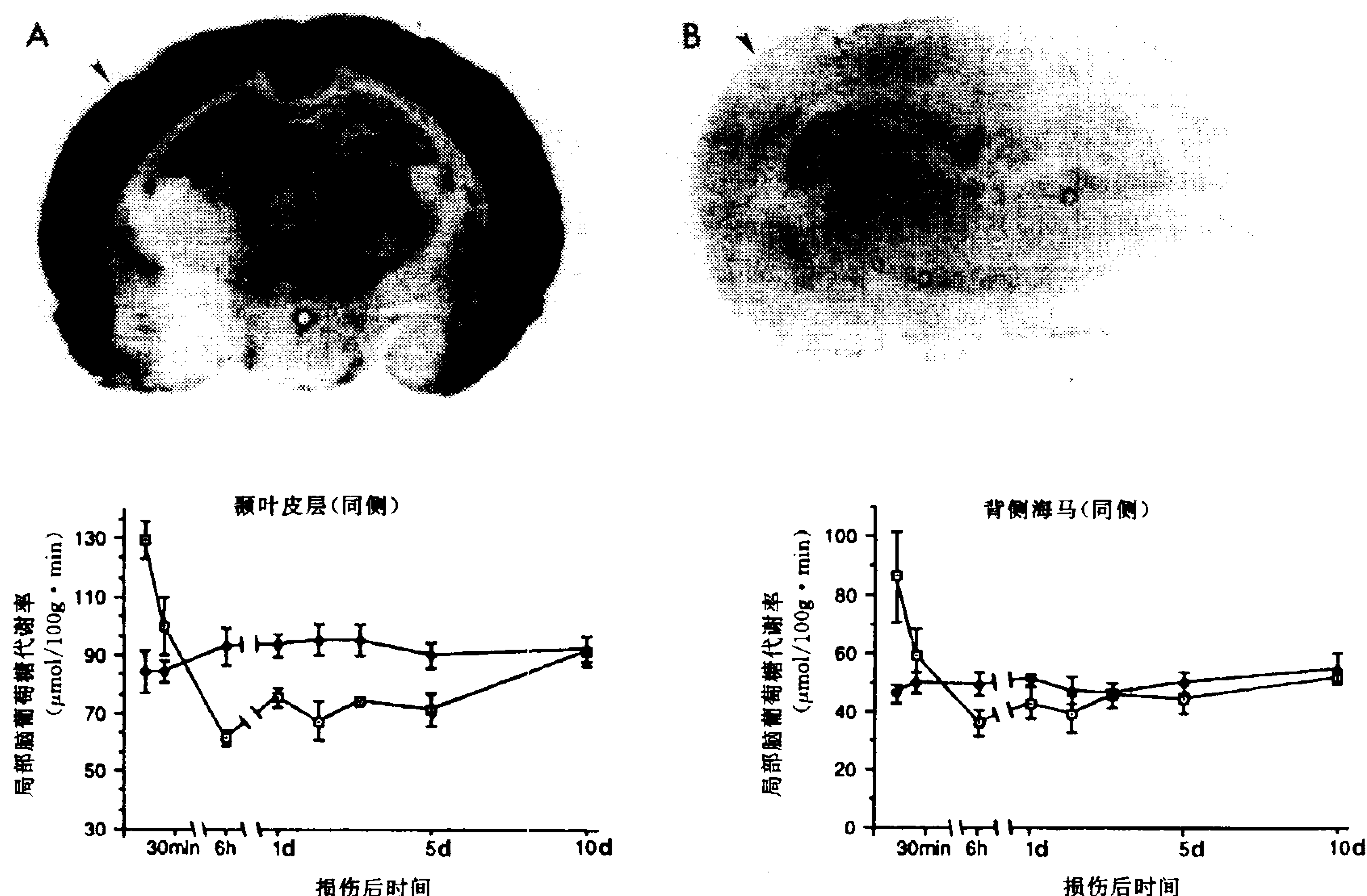


图 2　采用放射自显影法显示[^{14}C]-2-脱氧右旋葡萄糖(A)和^{45}Ca(B),大鼠单侧脑冲击伤(箭头所示)后,冠状位上很快显示局部脑葡萄糖代谢率(ICMRGlc)增加和钙蓄积。随时间的延长,许多在脑冲击伤后同侧 ICMRGlc 迅速增加的脑区(如颞叶皮层和背侧海马)进入代谢降低状态,持续达 5d(空心标记代表损伤组,实心标记为假损伤对照组)。

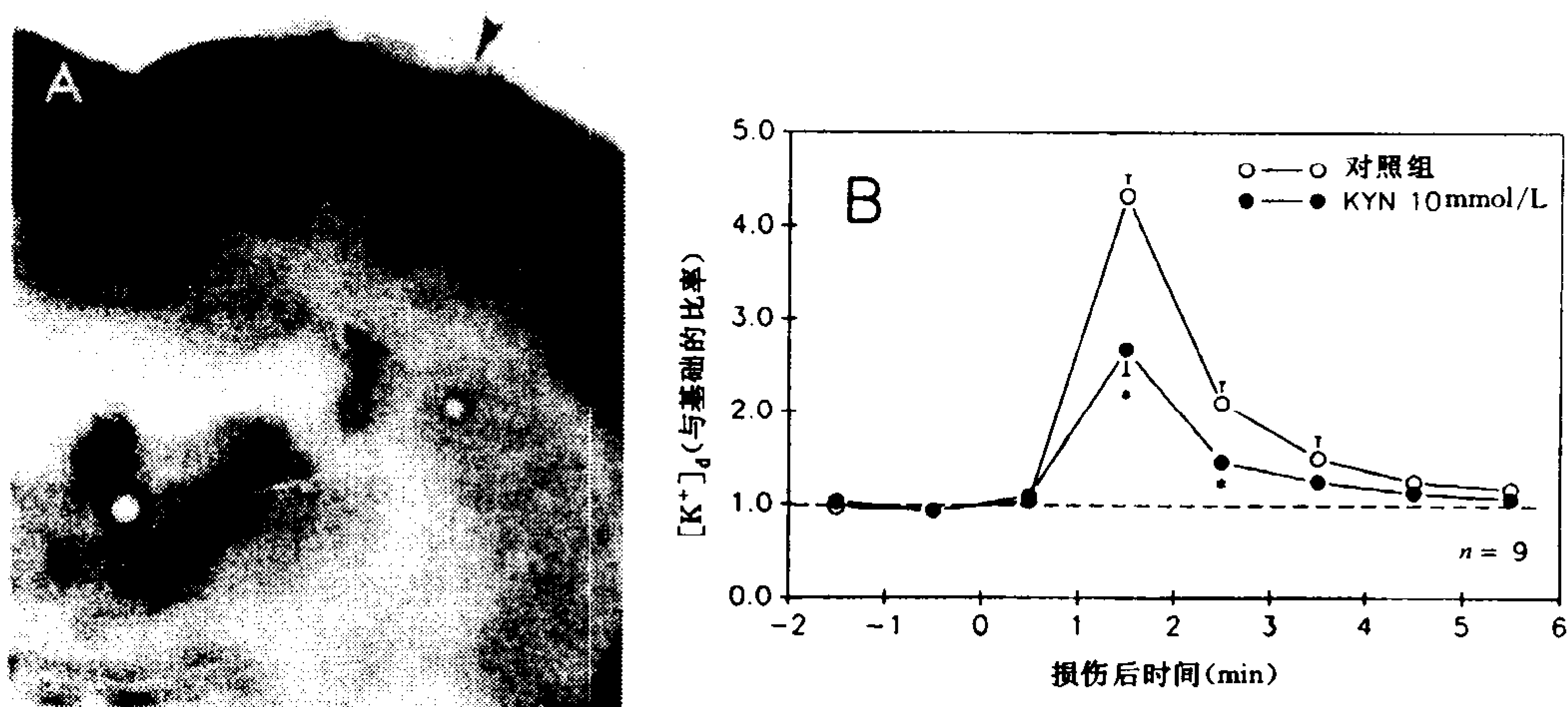


图 3　采用[^{14}C]-2-脱氧右旋葡萄糖放射自显影(A)和细胞外钾离子($[K^+]_d$)测定(B),观察脑冲击伤前经在位微透析注射 30min 的犬尿喹啉酸(KYN, 10mmol/L)对皮层葡萄糖利用增加的影响。KYN 灌注的周边区域(箭头所示为透析探针的痕迹)葡萄糖利用降低(A)。空心(原文误写实心—— 译校者)圆点(B)表示探针只灌注配药液的实验对照。$[K^+]_d$ 以与损伤前 5min 基础的比率(均数 ± 标准误)表示。

有关,甚至可以达到毒性级。一般认为,上述改变可能是由于钙蓄积后线粒体功能受损,进而不足以适应葡萄糖摄取量急骤增加的结果。因此,线粒体的丙酮酸代谢障碍,导致乳酸积聚和游离脂肪酸(如花

生四烯酸)的释放，后者反过来又干扰了线粒体的功能。

随着损伤后一系列的变化，花生四烯酸经环氧化酶和脂氧化酶的作用，代谢为前列腺素，并释放氧自由基，引起进一步的细胞损害。虽然尚未能确定这些继发性效应引起的永久性损害的程度，但至少在损伤后数天内，许多受损害的脑区由起初葡萄糖利用增加转变为葡萄糖和氧代谢降低(图 2)。这一点与一定时期内细胞的易损性有关，例如当猫发生可逆性脑外伤和脑缺血相继结合时，就可见大脑外侧皮质严重的永久性结构改变和广泛性脑电图异常。由此可见，最初脑外伤引起的代谢紊乱破坏了脑对继发性缺血的反应能力。

临床和动物药理学研究显示，阻断谷氨酸受体(如 MK-801)、阻止钙蓄积(如神经节苷脂)、清除氧自由基(如 lazaroid)或减轻代谢抑制(如苯异丙胺)等措施均有一定的治疗作用。然而，在实验性中度脑损伤所见到的其他一些异常改变也不容忽视，包括：(1) 与内皮细胞胞饮活动增强有关的辣根过氧化酶急性短暂性经血脑屏障的渗漏；(2) 脑外伤诱发前列腺素合成，从而继发管壁内皮细胞边缘皱褶上形成一些"火山口"(crater)；(3) 由脑内剪切力引起的以反应性轴索肿胀为特征的弥漫性轴索损伤，可能是由于轴质流受阻的缘故。

参考文献

Further reading

Becker DP, Gudeman SK (1989): *Textbook of Head Injury*. Philadelphia WB Saunders Co. 1989

Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda D (1990): Massive increase in extra cellular potassium and the indiseriminate release of glutamate following concussive brain injury, *J Neurosurgery*, 73:889－990.

Donald P. Becker，David A. Hovda
吴思荣 译 端木肇夏 校

胼胝体，个体发育过度

发育过程中，穿越胼胝体投射神经元的区域性分布变化非常显著。成年动物发出轴突到胼胝体的神经元并不是均匀地分布到新皮层，相反，在任一已知的皮层区，它们以不同方式分布，从一个皮质区到另一个皮层区都有所不同。一般而言，胼胝体投射神经元分布在初级感觉区比其他皮质区更局限。胼胝体投射神经元由发育动物的较分散分布转为独立成熟的分布。这一现象首先由 Innocenti 及其同事报道，描述了猫新生视皮层胼胝体投射神经元初始广泛的分布。他们习惯地称这种初始广泛的分布为"发育过度(exuberance)"。这种现象以前曾报道见于各种哺乳动物的新皮层及新皮层投射神经元(皮层——亚皮层)的第二大类，提示这是新皮层发育的一般特征。关于这一现象的两个主要问题是：(1) 发生机制是什么？(2) 适应的意义是什么？然而在回答这些问题之前，必须先描述这一现象。大鼠和恒河猴躯体感觉皮层的胼胝体投射神经元分布的变化是这一现象的极好范例。

在发育过程中，大鼠躯体感觉在皮层的胼胝体投射神经元明显局限于其区域性(或水平)的分布，而其垂直或层状分布则无变化。成年大鼠躯体感觉皮层的胼胝体投射神经元的类型是点状或不连续的。各种类型的胼胝体投射神经元及其终末与来自腹后侧核的丘脑传入纤维的分布有明显互补联系。实际上，胼胝体投射神经元及其终末的分布显然与组成大鼠初级躯体感觉皮层的体表投躯图相交错，但在出生时，未成熟胼胝体投射的起源细胞连续性分布于皮层板层下较深部的皮层，胼胝体传入纤维则分布于白质结构。互不连接的成熟型在出生后早期即已建立，在成熟期则伴随胼胝体传入纤维特异性向内生长至终止区。

同样现象也可见于恒河猴新生期三个月的躯体感觉皮层。对于成年恒河猴，穿过中央后回的胼胝体投射有一个梯度：2 区尾部最密集，1 区较稀，3b 区喙部最稀。在已知的区域内，手和足的代表区(可能接受最密集的丘脑皮层投射)的胼胝体投射密度最小，四肢、躯干及头的大部代表区密度较大。在胚胎期第 108d(大约出生前二个月)，胼胝体投射神经元位于适当的皮层，但它们分布于穿过中央后回的一个均匀连续带。恒河猴胼胝体投射神经元成熟的、互不连接的分布可在胚胎期第 133d(大约出生前一个月)被分辨。

自首例描述后，相同的现象也已在小鼠、大鼠、仓鼠、兔、袋、猫、白鼬、cymogolous 和恒河猴被描述，但在猴的纹状皮层(striate cortex)(17 区)则明显例外。在成年猴，虽然在相邻的 18 区可见到胼胝体投射神经元分布的发育过度变化，但在此皮层区则几乎没有胼胝体投射神经元。胼胝体投射神经元早期"发育过度"性分布常被作为发育脑比成熟脑具有更

弥散结构的证据。应该强调的是,未成熟动物的胼胝体投射神经元区域性分布更广泛,这种投射在其他几方面都很独特。这些神经元胞体位于适当的位置。如胼胝体,在通路中这些纤维在开始向皮层生长之前的位置适应于其起始皮层区,而终止于对侧半球适当的位置。

荧光染料作为逆行标记物的出现使解剖学研究出现了两个新特点,从而使构成"发育过度"变化基础的形态学特征得以深入研究。第一,这些染料留在神经元内相当长时间而不表现出对含有该染料神经元的损害。这一特点可使投射神经元在分布尚广泛的早期即被标记,而在分布变化出现后的晚期检测。第二个特点是,不同染料可被注入不同靶区,这将易于区分神经元是否相同。

胼胝体投射神经元分布的这种重要的个体发育变化,可在恒河猴和大鼠的躯体感觉皮层以相同的方式获得。推测在其他种系的不同皮层区也一样。胼胝体投射神经元发出突起至少到两个靶区:一是经胼胝体到对侧大脑半球,第二是到同侧半球的靶区。如果一种胼胝体突起位于不恰当位置(偏重成熟独立分布),则通过胼胝体神经胶质吞噬机制使其消除,从而使投射神经元留在同侧投射。与此相似,Vb层神经元(皮层下投射神经元)的突起至少到两个靶区,如上丘的脊髓,其中一种最后将消失。此种情况下,突起的消失似乎与投射神经元所处皮层区位置有关,即位于喙部皮层区的皮层下投射神经元趋向于向脊髓投射,而位于更尾侧视皮层的不向脊髓投射,而维持向上丘投射。

由此人们要问,皮层投射神经元发育过度的变化机制如何?目前,极尽所知的是,影响这些变化的因素似乎与投射神经元所在皮层区位置有关,以胼胝体投射神经元为例,通过丘脑起作用的外周似乎对其分布起某些作用。

就适应性意义而言,"发育过度"可被认为是神经元的一种变异死亡,这是绝大部分神经系统发育的主要形态学特征。细胞死亡发生于新皮层,但与中枢和外周神经系统其他部分相比,似乎并不是一种特别主要的表现。直观上似乎相矛盾,即成年细胞在某些结构发育期丧失,此结构似乎迫于发育压力增加其大小,新皮层即是这样。在发育斯,皮层投射神经元面临双重任务,既要记住到皮层区的冲动来源,也要记住到达的靶区。皮层"发育过度"似乎部分起到解决这一问题的独特作用,它也是允许新皮层解决同样问题的机制,也是其他神经元结构无成年神经元丢失的同一问题。

参考文献

Innocenti GM (1986): General organization of callosal connections in the cerebral cortex. In: *Cerebral Cortex*, *vol*. 5, Jones EG, Peters A, eds. New York: Plenum Press

Ivy GO, Killackey HP (1982): Ontogenetic changes in the projections of neocortical neurons. *J Neurosci* 2: 735 - 743

Killackey HP (1990): Neocortical expansion: An attempt towards relating phylogeny and ontogeny. *J Coq Neurosci* 2:1 - 17

Killackey HP, Chalupa LM (1986): Ontogenetic change in the distribution of callosal projection neurons in the postcentral gyrus of the fetal rhesus monkey. *J Comp Neurol* 244:331 - 348

Herbert P. Killackey

严 进 译 路长林 校

麻醉:对认知功能的影响

手术麻醉的目的是使病人对疼痛不敏感。典型的临床步骤为("平衡麻醉",包括镇静、止痛及肌肉松弛),预先给病人口服镇静药(主要为苯二氮草类,如安定),以减轻术前的焦虑并促进麻醉的诱导,然后静脉注射镇静剂(如戊巴比妥,异丙酚,安定,咪唑安定)或麻醉剂(如吗啡,芬太尼,阿芬太尼)或氯胺酮,也可注射非去极化箭毒样诱导剂(如维库溴铵,右旋妥布卡因)或去极化药(如琥珀酰胆碱)以诱导肌肉麻痹。气管插管并接人工呼吸机后,麻醉的维持通常采用氧气和一氧化氮的混合气,并常与挥发剂(如氟烷,氟甲氧氟烷或异丙氟烷)或静脉药物联用。手术结束时,将肌肉松弛翻转回来(如用新斯的明或别的抗胆碱酯酶药),同时使病人恢复正常的(自主的)呼吸。另外,可给予病人止痛剂(如吗啡)以缓解术后常见的急性疼痛。

多种药物常规应用于临床实践:它们的分子结构不同,对中枢、自主及躯体神经系统的作用也不同。某些药物(如卤化醚、巴比妥类)对大多数自主神经功能具有普遍的抑制。有的药物(如芬太尼)具有特殊的中枢作用,而对心血管和神经肌肉的功能却几乎无任何或者说无直接影响。第三类药物(如苯二氮草类)选择性地抑制某些中枢神经系统、心血

管及肌肉骨骼的功能。监测脑电及其他脑代谢指标发现,第四类药物(如氯胺酮,乙醚酯)严重扰乱中枢神经系统的功能,并刺激心血管和神经肌肉的活动,但却不影响呼吸机制。这些结果提示生理性反应作为麻醉充分的指标具有多维性,单纯地监测任何一个系统是不够的。

全身麻醉直接作用于中枢神经系统(至少在理论上)引起突触传递的暂时性抑制,导致清醒态的完全丧失,影响所有形式和部位的感觉。这种"控制性昏迷"由以下指标显示:(1) 对命令缺乏运动反应;(2) 自主和躯体系统对手术中的刺激如切割的反应受到抑制;(3) 无疼痛的回顾性意识;(4) 术后对手术事件如医疗组的谈话的遗忘。因此,在定义上,充分麻醉的病人几乎不显示任何清醒的回忆或对手术事件的再认知。不过,某些证据表明在某种程度上,甚至充分麻醉的病人可以对手术事件进行加工处理,引起对影响随后任务执行的经历进行记忆痕迹的编码。

对动物经典条件反射的研究提供了全身麻醉时信息处理的最新资料:麻醉期间获得条件性恐惧反应并可在清醒恢复后显示。然而此证据受到经验事实的否定,因为几乎所有有神经系统存在的机体都可建立条件反应,包括去大脑皮层动物。这种低级的学习形式不应该与涉及智力的概念、记忆和思维等高级认知过程相混淆。

其他证据表明,充分麻醉的病人继续显示听触刺激引起的事件相关电位(ERP)。事实上,完整的ERP构成手术时监测病人状态的一种途径。然而,ERP非常复杂:例如,听觉ERP的最初10ms反映脑干活动,10~100ms反映主要的听觉皮层的活动,而100ms以后则反映了皮层相关区域的活动。只有ERP早期部分不受麻醉剂的影响(只有这部分在手术期间被常规监测)。而后出现的反应,即概念认知相关部分,呈剂量相关性活动抑制。到目前为止尚无人对认知性部分的意义进行研究,如对预期事件遗漏的P300反应或对语义异常的N400反应等。

由于缺乏对认知性ERP的研究,现有的复杂脑活动证据主要来源于采用"孤立前臂技术"的研究,此技术运用止血带方法阻止肌肉松弛剂影响一只臂。在某些病例(非全部),病人保留了该臂产生与麻醉师的命令相一致的运动反应能力。进而,病人恢复清醒态后对麻醉期间所给予的命令能作出反应。在任何病例中,这样的反应表明手术期间命令本身能够被听到。然而,充分麻醉的病人对这些给予的命令缺乏清醒的回忆。

后来的记忆证据为麻醉期间信息处理提供了依据。当然,不能记住手术事件是充分麻醉定义的一项内容。然而,对脑挫伤和完整个体的研究都表明清楚记忆和模糊记忆之间存在差别。清楚记忆需要对前面发生的事件有一个清醒的回忆,而模糊记忆则表现在导致某种事件的任务执行的改变,不管这种事件本身是否被清醒地记住。因此,可以这样下定义,即充分的全身麻醉消除了对手术事件的清楚记忆,但保留了某种程度的模糊记忆的可能性。

尽管证据还相当混乱,但是采用来源于对正常和病理记忆的实验研究步骤的最新研究提示,在充分麻醉的一定条件下,清楚记忆和模糊记忆可以被区分出来。例如,手术期间缓慢地给病人(用NO维持,在某些病例则用氟烷)陈述一组单词,病人术后的回忆实验显示对单词无记忆。但是,如果鼓励其在认知实验时进行猜测,其比对照组显示更大的精确性。在另一项研究中,极缓慢地给麻醉病人(异丙氟烷维持)陈述一组单词,病人恢复清醒后不能记住这些单词,但他们对这些单词的估计比对照组单词更熟悉(这种作用在芬太尼麻醉的病人身上未被观察到)。最后,指导病人(异丙氟烷维持)进行配对联想,病人未显示随后的自由回忆、暗示回忆或单词的再认知,但他们比对照组更乐于在自由联想中产生单词。尽管如此,我们注意到,几种设计完美的研究并没能发现这种作用,决定结果的一个重要因素或许是麻醉剂的选择:上述阳性结果在吸入性麻醉中均可获得。另一因素或许是因为术前使用苯二氮草,众所周知,它对清楚和模糊记忆均有影响。

充分的全身麻醉期间信息处理功能的保留具有一些重要的实际意义。例如,有许多证据表明至少有某些病人对麻醉期间治疗性暗示呈正性反应,表现在加快术后的恢复、减少疼痛给药的需求等等,尽管病人不记得曾接受此种暗示。这些精神躯体作用同样也可作为麻醉期间信息处理和模糊记忆的证据。遗憾的是,当机体处于催眠状态时,获得这种作用的机制还不清楚。

最后,我们必须记住,"全身麻醉"不是一个单一的结构。看来目前所使用的各种麻醉药也有其不同的心理学作用。例如,异丙氟烷似乎在某种程度上将模糊记忆保留下来,而苯二氮草和芬太尼联用则似乎对清楚记忆和模糊记忆均有影响。详细研究各种麻醉剂对认知的作用及更详细的精神药理学原理有助于进一步探索清醒和非清醒认知处理的生物学基础。

参考文献

Adam N (1979): Disruption of memory functions associated with general anesthetics. In: *Functional Disorders of Memory*, Kihlstrom JF, Evans FJ, eds., pp 219 - 238. Hillsdale, NJ: Erlbaum

Couture LJ, Edmonds HL (1989): Monitoring responsiveness during anaesthesia. In: *Depth of Anaesthesia. Bailliere's Clinical Anaesthesiology: International Practice and Research*, Jones JG ed., vol. 3, no 3, pp 547 - 558. London: Bailliere Tindall

Hindmarch I, Jones JG, Moss E (1987): *Aspects of Recovery from Anaesthesia*. London: Wiley

Kihlstrom JF, Schacter DL (1989): Anaesthesia, amnesia, and the cognitive unconscious. In: *Awareness and Memory During Anaesthesia*, Bonke B, Fitch W, Millar K, eds., Amsterdam: Swets & Zeitlinger. pp 22 - 24.

Rosen J, Lunn JN (1987): *Consciousness, Awareness and Pain in General Anaesthesia*. London: Butterworths

Schacter DL (1987): Implicit memory: History and current status. *J of Exper Psychol: Learning, Memory, and Cognition* 13:501 - 518

John F. Kihlstrom, Lawrence J. Couture,
Daniel L. Schacter
徐建军　译　陈宜张　校

情绪的神经基础

简言之,情绪包括“一条情感的通路和一条动作的通路”。这两方面的神经基础的不同装置,在一定程度上能被详细阐明。一套装置涉及皮质系统——神经系统的嘴侧,是对引起情感(愉快的或不愉快的)过程的环境因素认知性觉察的基础。另一套装置涉及基底和尾侧部分的神经系统,它们整合并中介某个情感性认知过程被激活后的可测量体征的自主性及行为性反应。

原则上,与情绪有关的认知性过程包括知觉、觉察和学习在内的一些比较高级的功能,因而精确的神经基础尚不十分清楚。而自主神经系统中介的一些反应是易被测量的,所以这种基础可被较为精确地阐明。

中枢神经系统的每个主要部分都与情绪的神经基础有关:新皮层,如前额叶;旧皮层,如扣带回;以及以海马结构为代表的古皮层。基底神经节通过杏仁参与其中。间脑通过背侧丘脑(如背内侧核)和下丘脑参与其中。中脑看来是通过中央灰质参与其中,而脑桥和延髓通过诸如臂旁核群和腹外侧网状核群等接替核群及自主性整合发挥作用。最后,脊髓的参与是通过位于胸腰髓中间外侧细胞柱的自主神经系统的交感部分的传出细胞参与其中。

因为内脏变化是情绪状态的一种显著特征,所以人们强烈地倾向于把内脏(特别是交感性控制的)活动与情绪的出现等同起来。尽管对于神经过程参与主观情感组分的事实尚无更好的客观指标,但是,把内脏活动与情绪的出现完全等同起来显然是一种没有根据的推理。机体的大多数稳态调节涉及自主性反应,但并非所有这样的调节都涉及情绪。

1937 年,Papez 提出情绪是由包括海马、穹窿、下丘脑、乳头丘脑束、丘脑前核、扣带束和扣带回这样一种有组织的框架作为基础的。其他作者们加进杏仁、前额叶皮层等结构,从不同方面扩充了这个系统。这个系统称为边缘系统,它是引起情绪的神经结构装置。要集中获得边缘系统在其情绪性情感和表达中作用的进化的和整合的解释,参见 MacLean (1987)。

这种对边缘系统的强调是基于一些惹人注目的实验发现。Bard 通过系统地切除大脑的背侧、头侧和外侧部分而把极端的情绪行为(假怒)的表现定位于下丘脑。这种假怒行为是整合性的,而且,虽然不是指向性的(不可能没有视觉的提示),却是与未损动物愤怒的正常表现非常相似。去除剩下的几毫米下丘脑组织之后,假怒完全消失。这些研究与 Hess 的赢得诺贝尔奖的工作相平行。他在清醒、完整动物中证明,通过电刺激下丘脑某些部位很容易引起情绪行为。已证明下丘脑引出的反应能被条件化(习得性),提示下丘脑不仅是产生行为和自主改变的输出系统所在,而且也参与情绪的认知。

这些证实情绪行为能从下丘脑引起的研究,在 Karplus 和 Kreidl 的早期研究中就已被预示,他们的研究表明,自主性反应能被电刺激许多相同部位而引起。最近,下丘脑在控制情绪的行为性和自主性组分方面的核心作用受到了挑战,因为向下丘脑注射兴奋性氨基酸并未能产生相应的组分。使用这种技术所得到的这种结果是不明确的。最好的猜测是:行为改变的主要来源实际可能在下丘脑之外(可能是杏仁),而心血管组分可能起源于外侧下丘脑——围穹窿区域。作为使用兴奋性氨基酸注射技术

的结果,人们的注意力已集中到中脑的中央灰质,它可能是两种组分的协调区。

在 Papez 准备他的理论性论文的同时, Kluver 和 Bucy 正在对猴的杏仁进行实验。他们切除颞极(颞极包括杏仁),由此导致激动和恐惧的明显减少以及性行为的异常增加。继这些研究之后出现的是,在各种动物证明有同样惹人注目的行为改变,其中有些动物以其天然的攻击性而著称。Zbrozyna 通过刺激清醒动物的杏仁引出防御反应,从而证实这个基底神经节的代表与情绪控制之间的关系。刺激杏仁在人类的反应还不太清楚,似乎是已建立的人格模式的一种功能性反应。也就是,刺激杏仁在一个具有攻击性的人身上引起攻击行为,而在一个有不安全感的人身上则引起恐惧行为。

杏仁与下丘脑之间通过终纹和腹侧离杏仁路径的解剖联系为这一假说提供了充分的根据:即杏仁对下丘脑的这些结构(如果不是激发作用的话)至少具某种调制作用,这种作用对情绪的表现至关重要。另外,杏仁与眶部前额皮层、前扣带回、胼胝体下回之间存在交互联系,所有这些结构都影响自主性活动。

其他对行为有重要意义的结构有 Broca 对角带和隔区。这些结构与杏仁和下丘脑之间有直接的解剖联系,通过刺激法和切除法表明能影响情绪性行为。

海马作为一个与下丘和边缘系统其他结构有密切解剖联系的结构而地位突出,但似乎对情绪性行为的表现没有直接的功能上的控制。然而,海马与记忆过程密切相关,同时毁坏杏仁和海马可导致认知功能的严重下降。很可能这些结构共同参与带有情感或情绪内容的记忆的贮存。

尽管远未得到证实,迄今为止也未被普遍接受,但某些证据表明情绪的认知方面的神经基础涉及下述结构和通路。感觉信息首先经过一级皮层感觉区加工:17 区管视觉,3、1、2 区管躯体性感觉,41 区管听觉,前部梨状区皮层管嗅觉。感觉信息然后传递到联合皮层进一步加工,最后到达颞叶和前额叶联合区,该区与杏仁有联结。最近的研究显示:经过二级和三级加工的感觉信息在杏仁复合体具有模式特异性通路和终止类型。这些投射未能进一步在基底前脑和下丘脑这些控制内脏的中枢结构中发现,提示皮层感觉系统对由这些较为中枢的结构中介的情绪性加工可能有赖于杏仁的中继。

上述观点可以称之为"经典观"。LeDoux 提出另一种包括最近资料在内的不同见解,对情绪相关刺激的感受完全依赖皮层加工的观点进行挑战。这已总结在本卷的《脑内的情绪短路》一文中。

通过杏仁传递的经高度加工的认知性感觉信息以及与认知过程伴随发生的、控制整合的特征性自主反应之间的连结很可能是在下丘脑水平。外侧下丘脑——围穹窿系统的特殊区域受到刺激时,可复制出伴随条件性情绪反应的心血管模式的每一细节。当这个区域被切除后,心血管反应完全消失;然而,情绪的躯体性行为表现仍然保留,说明切除该区已成功地使情绪反应的自主性部分与其认知性、情感性部分相分离。这种损伤不影响任何其他的与非情绪性行为相关的心血管反应,例如,对运动的心血管反应。从该区到脑干和脊髓的投射包括中央灰质、臂旁核群、中缝核群、孤束核、腹外侧网状结构以及胸段脊髓的中间外侧细胞柱,这些结构都有自主性控制功能,而且都高度相互联结。

杏仁(特别是其中央核)可能有到达自主性脑干区的平行通路,已发现有投射到达某些上述的脑干核群,但没有脊髓投射。

所有这些神经结构的惊人特征是它们之间高度的交互性解剖联结。这些环路中的信息往返传递可以说是人们在试图澄清情绪的神经基础的过程中不断遇到困难的主要原因。

已经证实,脑具有使用相同神经递质或神经调质的不同系统和通路。这促使人们试图把行为的意义与这些系统联系起来。研究者们曾一度仔细研究了去甲肾上腺素能系统,认为它可能在防御反射的形成中至关重要。多巴胺能和 5-羟色胺能系统也被与调节情绪状态联系起来。化学药物如单胺氧化酶抑制剂改善病理情绪状态,并且对这些神经递质的代谢也有直接的影响。然而,迄今尚未证明以一种特殊递质为特征的特殊系统单独地对情绪的神经基础起作用。

参考文献

Le Doux J (1987): Emotion. In: *Handbook of Physiology*, *vol*. 5, *Sect* 1-*The Nervous System*, Mountcastle V, sect. ed., Plum F, vol. ed., Geiger S, exec. ed. Bethesda, American Physiological society.

MacLean PD (1987): Triune brain. In: *Encyclopedia of Neuroscience*, *vol*. Ⅱ, Adelman G, ed. Cambridge MA: Birkhäuser. Boston. pp. 1235 - 37

Mishkin M, Aggleton J (1981): Multiple functional contributions of the amygolala in the monkey. In: *The Amygdaloid Complex*, Ben-Ari Y, ed. New York: Elsevier Biomedical.

Ruch T (1979): Neurophysiology of emotion, affect and species specific behavior-In: *Physiology and Biophysics*, Ruch T, Patton H, eds. Philadelphia: WB Saunders

Smith O, DeVito J (1984): Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Annu Rev Neurosci*, 7:43 - 65

Orville A Smith

吴爱勤 译 徐 斌 校

睡眠呼吸暂停

1956年,Burwell等人受狄更斯小说《匹克威克外传》中胖男孩(Joe)的启发,以"匹克威克症"命名一种新的临床综合征,该综合征的特点是嗜睡、过度肥胖、发绀、红细胞增多、肺泡通气不足(低氧血症及高碳酸血症)和心力衰竭。仅10年后,Gastaut等人发现匹克威克症患者睡眠时反复出现呼吸暂停,不久即认识到这些具有呼吸暂停的患者的临床表现并不符合Burwell的描述。由此,在Guilleminault倡导之下,睡眠呼吸暂停综合征的概念被确立起来。目前,越来越多的患者被怀疑患有此综合征,而且此综合征也决定着多种疾病状态。

假如医生询问患者一些有针对性的问题,睡眠呼吸暂停综合征的诊断可根据一系列很容易使人产生联想的临床表现进行。确诊依赖于多道仪的睡眠记录(多道睡眠图),此记录还可确定呼吸暂停的类型、持续时间以及后果,特别是对心率与血氧饱合度的影响。同时,睡眠记录也是对各种治疗效果进行评价的最重要手段。

临床表现

临床表现主要有两大症状:白天的嗜睡与打鼾。白天嗜睡的程度变化很大,它可能只限于在无刺激的情况下(即反复的琐事、阅读、单调的汽车驾驶、看电视等)容易入睡;或主要出现在活动时,从而危及婚姻、社会生活及正常工作。打鼾的声音往往很大,常持续较长时间。被鼾声打搅了的室友会发现,这种鼾声反复被呼吸停止打断。随着呼吸的恢复,同时出现一种粗大的吸气。患者酒后及仰卧时,打鼾的严重程度与呼吸暂停发生的频率增加。

其他症状虽不典型,但因有助于诊断,也应了解。头痛即是其中之一,其特点是出现于夜末,并在白天渐渐消失。认知功能障碍也常会出现,这是由于难于集中注意力、嗜睡以及记忆衰退所造成的。其他还常见诸如性欲减退、阳痿等性功能紊乱症状和夜间多尿。临床检查往往发现高血压和红细胞增多症。

此症的发病率高峰出现在50多岁的过度肥胖男性,但是这三个条件中任何一个都不是不可或缺的。实验室的研究结果基本没有诊断价值。日间的肺功能检查可能正常或显示因过度肥胖所造成的一种限制性综合征。确认患者是否伴有弥散性呼吸道阻塞是重要的,因这深刻地影响预后。耳、鼻、喉检查常见上呼吸道,尤其是鼻咽部的狭窄和充血。

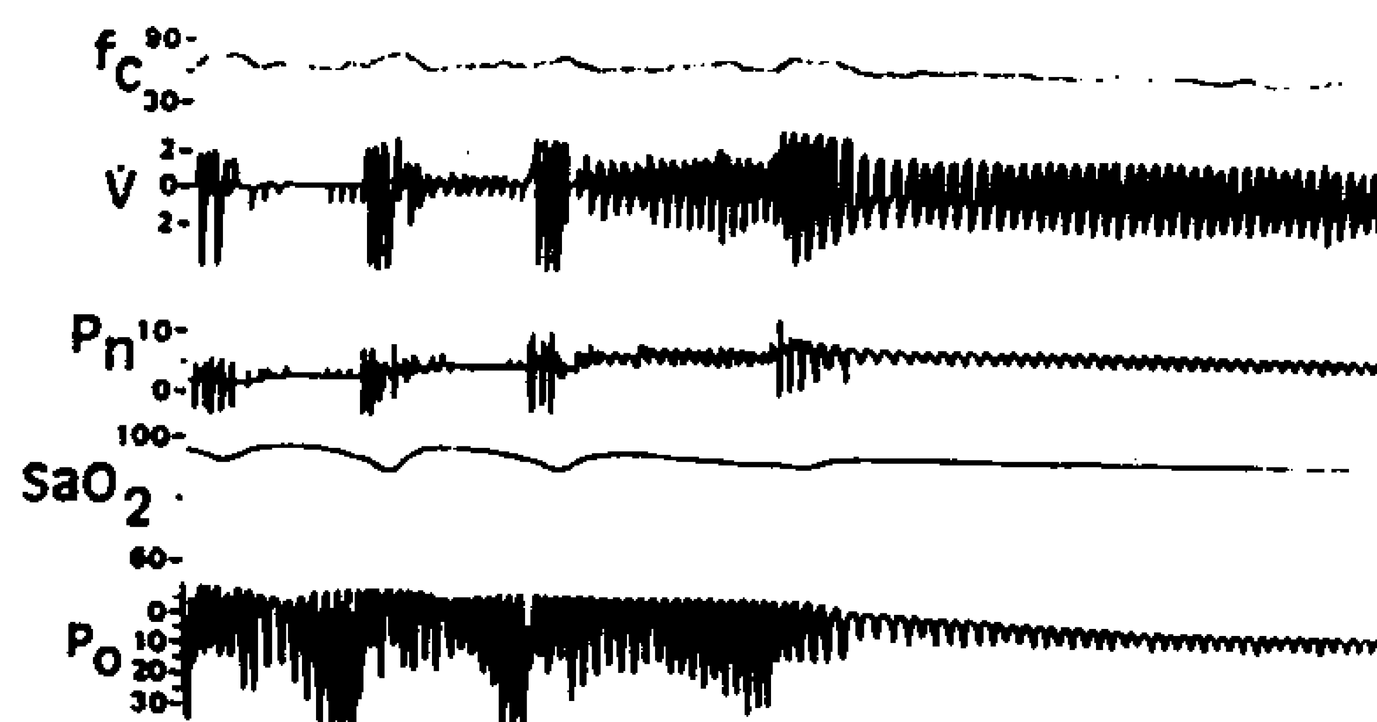


图1 阻塞性睡眠呼吸暂停患者多道睡眠图描记于鼻腔持续气道正压(CPAP)治疗开始前及治疗时。左侧显示,施加于鼻腔的气压[Pn, cm H_2O (kPa)]约2cm H_2O (0.2kPa)仍显不足,因为通气气流(V, l/s, 吸气向上)中断,说明仍存在反复的呼吸暂停。此型呼吸暂停为阻塞性。胸内压[Po, cm H_2O(kPa)以食管气囊检测]幅度显示,呼吸用力持续增高。注意呼吸暂停对心率(f_c,心跳/min)及用氧合血红蛋白饱和量(SaO_2%)测定的血氧饱和度的影响。鼻腔气压增至5cm H_2O(0.5kPa)(中部),于是呼吸暂停消失,但气流曲线的震动显示打鼾仍持续。增加极小量的鼻部气压后打鼾消失,通气、血氧饱和度及胸内压全部恢复正常(右侧)。

多道仪描记所见

描记多道睡眠图的目的在于对呼吸暂停进行确诊与分型,明确其严重程度。以上对决定治疗方案是至关重要的(图1)。确诊呼吸暂停需记录口鼻的气流,分型则需对其呼吸用的力量进行评估。阻塞性呼吸暂停有持续性呼吸用力,而中枢性呼吸暂停则停止用力。混合性呼吸暂停是指一次呼吸暂停中先出现中枢性的再出现阻塞性的。呼吸不全是指短暂的通气减少,不存在气流的完全停止。睡眠呼吸暂停综合征主要为阻塞性及混合性呼吸暂停。只有呼吸停止达10s或10s以上时才有病理意义,在非

快动眼睡眠期，呼吸暂停一般持续20～40s，在快动眼（REM）睡眠期呼吸暂停会延长，常超过1min。

曾有人试图定出每小时睡眠中出现呼吸暂停次数（呼吸暂停指数）的病理性界限，超过这个界限就诊断为睡眠呼吸暂停综合征。建议的界限变化很大（即每小时出现5至10次呼吸暂停或10至20次呼吸不全伴呼吸暂停），难以用于临床。因为一些无症状的患者呼吸暂停指数会远远超过建议的界限，而一些症状很明显的患者呼吸功能紊乱仅限于呼吸不全，呼吸暂停指数可无异常。

一般情况下，一整夜的睡眠中可记录到数百次呼吸暂停。这些呼吸暂停呈现一种特征性的分布：开始时呼吸暂停持续时间较短，有时仅限于呼吸不全。随着睡眠的发展，呼吸暂停的时间逐渐延长。所以，假若记录时间较短，尤其未记录快动眼睡眠期，有可能会对睡眠呼吸暂停综合征的严重性估计不足。所以有必要通过脑电图、颏下肌电图及眼电图确定睡眠的阶段。这些记录还可揭示睡眠阶段与呼吸之间的典型的平行状态：睡眠开始后呼吸的振幅逐渐减少，在数秒内渐至停止；惊醒后呼吸重新恢复。

此综合征的严重程度取决于睡眠中出现惊醒的次数及对心率与血氧饱合度的影响。通常会发现患者存在交替出现的心动过缓（呼吸暂停时）与心动过速（呼吸恢复时），可能伴有严重的心律失常与传导阻滞，因而存在睡眠时突然死亡的危险。耳部血氧定量检测显示每次呼吸暂停后均存在低氧血症。呼吸暂停时间越长，低氧血症越严重。总而言之，如果做了多道睡眠图，睡眠呼吸暂停综合征是不难诊断的。真正的难处在于考虑到诊断此综合征及认识多道睡眠图。尽管此综合征表现不明显，问诊时应询问患者："你打鼾吗？"。若回答肯定则很可能是睡眠呼吸暂停综合征。因为有些患者可能没有症状表现，所以单凭临床资料不能否定该综合征的存在，这就要求采用一些筛选试验以限制进行多道睡眠图的患者人数，因多道睡眠图描记操作复杂。

病理生理学

上呼吸道阻塞的机制 我们这里只着重讨论阻塞性及混合性的睡眠呼吸暂停综合征。较少发生的中枢性睡眠呼吸暂停综合征提出了很多特殊的临床、病理生理及治疗方面的问题。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的基本特点是上呼吸道闭塞导致的入睡后呼吸停止。

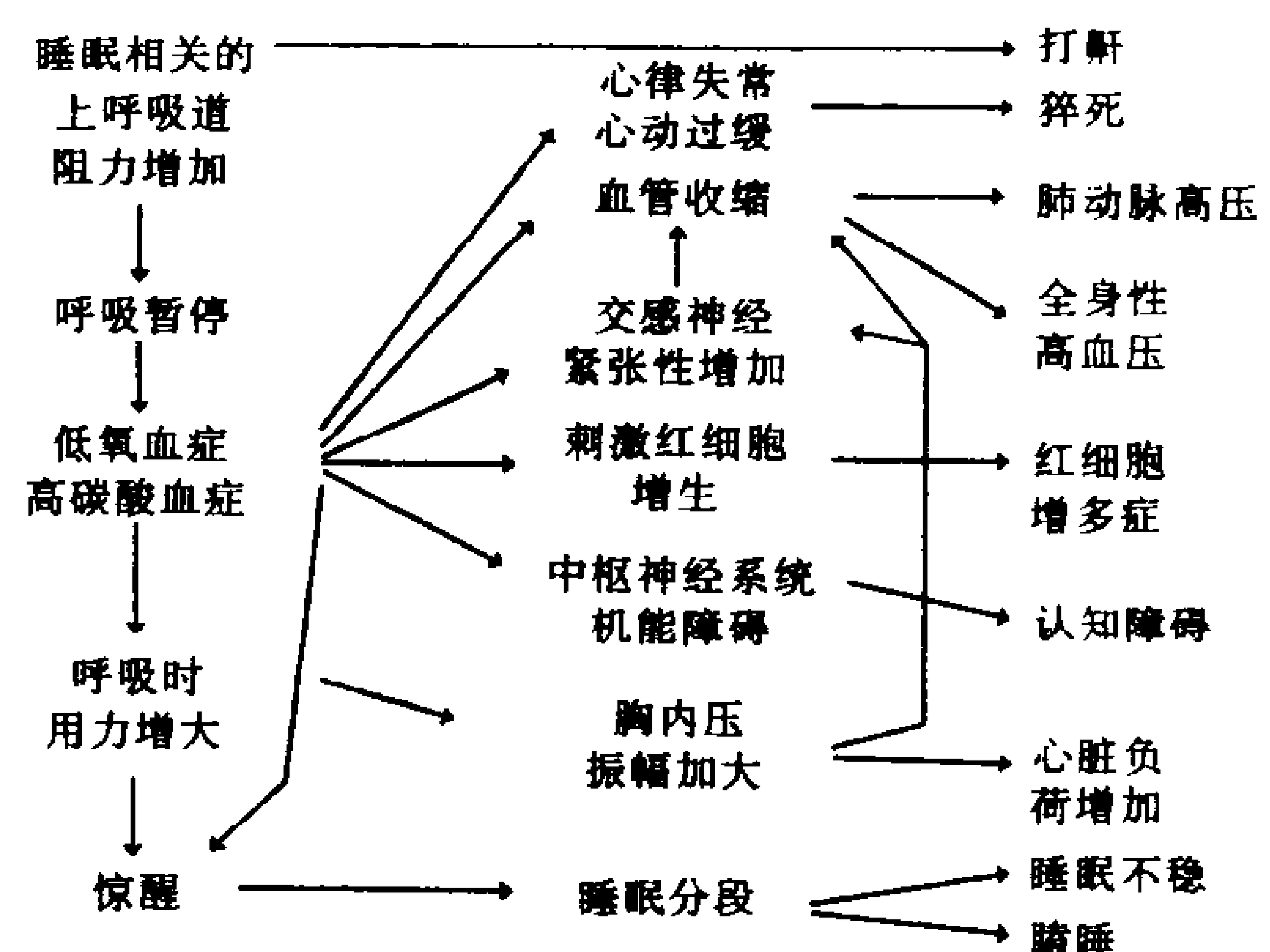
吸气时保持上呼吸道开放是一复杂平衡的结果。简言之，主要有两股力量参与其中：其一是上呼吸道趋向于闭塞的力量，主要是胸腹部吸气肌收缩时产生的负（亚大气）压；另一是对抗这种"吸引力"的力量，主要由上呼吸道自身紧张性及其吸气时扩张肌的收缩。

在睡眠呼吸暂停综合征中，睡眠相关的肌张力生理性降低使得上述平衡被打破，导致吸气时咽壁塌陷。问题是这种失平衡是由于咽部本身的结构狭窄所致，还是由于上呼吸道扩张肌收缩不足和（或）延迟造成的。支持前一种设想的论据是在检查中常发现患者咽部组织肥厚，导致气道解剖性狭窄。但这种异常现象也可能是打鼾震动和吸气肌为克服闭塞气道而产生的胸内压（应是胸内负压——译校者注）显著增高引起反复微伤的结果（而不是原因）。另一方面，有些患者显然并不存在咽部狭窄，而存在咽部狭窄的患者，睡眠时并不都出现呼吸道闭塞，这就说明至少有一部分患者确实存在上呼吸道扩张肌收缩不足。

呼吸暂停的后果 睡眠呼吸暂停的第一个后果是睡眠被每次呼吸暂停后的觉醒打断并分割成段，慢波睡眠常不出现。每次呼吸暂停均导致低氧血症及高碳酸血症，其严重程度与呼吸暂停的持续时间有关，往往不能被呼吸暂停之间的通气所纠正。事实上，呼吸暂停可持续10s至3 min（通常在30s至60s之间），而呼吸暂停间的通气仅包括3至5次呼吸。

最终，为克服上呼吸道闭塞，胸腹部呼吸肌活动引起的负压增加至－4.9～－9.8kPa，而正常时只需－0.5～－1kPa即可保证通气。以上种种异常可影响多系统的功能，尤其是中枢神经系统、内分泌系统及心血管系统（表1）。

表1 阻塞性睡眠呼吸暂停后果一览



睡眠时使用留置导管检测患者全身及肺动脉压，发现全身动脉压似乎变化很大，呼吸暂停时动脉压常逐渐升高，而后在呼吸恢复时有一个突然跳高。肺动脉压稳定而明显地增高，同样在呼吸恢复时也

出现进一步增高。

此外,检查发现 50%以上的患者白天有高血压。相反的,大约 30%随机抽样的高血压患者被诊断有睡眠呼吸暂停。因为对睡眠呼吸暂停的治疗措施可治愈或者至少可改善高血压。因此提示,睡眠呼吸暂停可能是动脉性高血压的一个主要原因。

大约 20%的患者有肺动脉高压,他们似乎都有白天的低氧血症。当睡眠呼吸暂停涉及到因限制性和(或)阻塞性气道疾患而引起某种程度的肺功能降低时,往往存在白天的低氧血症。

睡眠呼吸暂停除可增加瞌睡相关的交通及工作事故以外,还可使患者暴露于血流动力学改变的危险之下。这些血流动力学变化可能与心衰及缺血性疾病的突发(红细胞增多症更增加了此项危险)有关。

持续气道正压疗法

持续气道正压疗法是通过鼻孔持续(即不仅在吸气而且还在呼气时)给予 0.5～1.5kPa 的正压(超过大气压)以抵抗吸气时的咽壁塌陷(图 1)。除去罕见的鼻腔完全闭塞病例,此法总是有效的,且无副作用;即使有,也只限于带鼻罩所引起的局部刺激。此疗法没有禁忌证,但需患者及其配偶稍微配合,否则其效用可能会受到限制。

多种调查显示此疗法有相当好的接受率,超过 75%～80%。长期调查发现,在存活率方面,持续气道正压疗法是唯一能与气管造口术相比的治疗措施,它的效果远超过了其他药物或外科治疗(悬雍垂-腭-咽成形术)。

其他治疗方法

悬雍垂-腭-咽成形术(uvulo-palato-pharyngoplasty, UPPP)是常被选用的治疗方法,它包括悬雍垂、软腭、扁桃体的外科切除,有时可能还要切除咽后壁的部分黏膜。其目的是要重建"正常"开放的上呼吸道。客观的术后调查显示,治愈率相对较低,平均约为 50%;而且目前也未能制定出预测手术成功的指标。考虑到手术的危险性及其特殊的并发症(鼻音及气体经过鼻孔时的反流),似乎对那些无法接受持续正压治疗的患者才有做此手术的必要。基于上述原因,其他外科治疗手段被发展起来,尤其是上颌或上下颌前移术。目前这些技术还限制在少数几个专科中心开展。

还没有有效的药物治疗。在一些不太严重的病例,促进下颌骨前移的修复术取得良好效果。同样,目的在于防止仰卧位睡眠的姿势疗法也可能是行之有效的。

参考文献

Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG (1956): Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 21:811 - 818

Gastaut H, Tassinari CA, Duron B (1965): Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 112:568 - 579

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC (1976): The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 27:465 - 484

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T (1988): Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94:9 - 14

Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. (1989): *Principles and Practice of Sleep Medicine* Philadelphia: WB Saunders

Jean Krieger
孙梦晖　译　端木肇夏　校

锚蛋白

锚蛋白是一种膜结合细胞骨架蛋白,存在于哺乳动物及鸟类神经系统的各种细胞中,已知的主要作用是将细胞内骨架连接到质膜的跨膜蛋白上:通过将跨膜蛋白与细胞骨架相连接而控制跨膜蛋白在质膜里的分布。目前已知哺乳动物脑内至少有两种不同的锚蛋白基因产物,分别是锚蛋白 B 和锚蛋白 R。锚蛋白 B 分布广泛,可在多种不同的细胞中表达,而锚蛋白 R 则分布局限,可能在控制郎飞结处的膜蛋白分布具有特殊意义。

锚蛋白的鉴定

锚蛋白起初是通过研究细胞骨架与质膜的相互作用而在哺乳动物红细胞中被发现的。红细胞骨架是连接于细胞膜胞质面的二维蛋白网状结构。它可以稳定细胞形状,是正常的循环中细胞生存所不可缺少的。锚蛋白连接于血影蛋白(主要的肌动蛋白交联蛋白)和跨膜阴离子通道(也称带 3)之间。

红细胞锚蛋白是一种单体蛋白质,它有几种形式,主要为相对分子质量 210000(带 2.1)和 190000

(带 2.2)形式,它们来源于相同基因的 mRNA 多样性剪接。锚蛋白是内源性红细胞酪蛋白激酶、cAMP 依赖性蛋白激酶及蛋白激酶 C 作用的底物。锚蛋白的磷酸化降低了其连接血影蛋白和带 3 的能力。

异常小鼠及人体细胞如果存在锚蛋白缺陷或影响带 3 与锚蛋白相互作用的基因突变,这样的细胞在体内将是畸形的,存活率很低。这些研究强调了锚蛋白对维持红细胞膜完整性的重要性。

为了系统地了解红细胞锚蛋白,请参阅参考文献中所列的 Bennett(1985)的文章。

神经组织中的锚蛋白

用免疫学方法能够检出哺乳动物及鸟类脑内与红细胞锚蛋白相关的蛋白质。提纯过程中可用免疫交叉反应来鉴定脑锚蛋白。Bennett 及其同仁已从哺乳动物脑内提纯出大片段的锚蛋白同工体。用 1mol/L KI 可从脱髓鞘的脑膜中提取锚蛋白,并经过凝胶过滤、血影蛋白亲和及羟磷灰石色谱法等连续步骤进行纯化。用此种方法提纯的脑锚蛋白包括两个单体蛋白质,相对分子质量分别为 215000 和 205000。离体情况下,这种脑锚蛋白与红细胞锚蛋白竞争结合红细胞膜及血影蛋白,表明它与一种红细胞锚蛋白的功能同源。

脑锚蛋白的活性

用 1mol/L KI 从脑膜中提取并通过 NaOH 洗脱去除外周蛋白,由此而获得纯化的锚蛋白。它可以连接红细胞和脑血影蛋白及红细胞和脑膜。其脑膜结合位点还未完全明了,但存在于大量的并似乎是内源性的蛋白质上,因为用胰凝乳蛋白酶预处理,则锚蛋白不能结合到膜上。两个可能的膜结合位点是电压门控性 Na^+ 通道和 Na^+-K^+-ATP 酶,因为在离体情况下它们能以高亲和力与锚蛋白结合。然而,由于这些蛋白存在多种多样肽结构及亚单位组成不同的同工体,因此,目前还不清楚哪种同工体与锚蛋白有作用,也不清楚在体情况下是怎样调控的。

离体情况下锚蛋白对微管蛋白和中间丝也有作用,它能将任何或者说所有的几种胞质细胞骨架(血影蛋白、微管蛋白及中间丝)连接到质膜上,以控制细胞的形状及控制跨膜离子通道、泵及别的可能还未知的蛋白质如神经递质受体的精确分布。(这方面的详细资料,见 Baines, 1990 及 Kordeli 等, 1990 以及他们的参考文献)

锚蛋白的同种型及其在脑内的定位

在纯化哺乳动物脑锚蛋白时分离出两个单体蛋白质(215 000和205 000):它们的指纹结构表明它们之间有密切的关系。除这些蛋白外,近来已知还有另外一组同种型。

锚蛋白主要的同种型可用 1mol/L KI 从脑内提取分离出来。近来 Bennett 及其同仁已揭示另一组同种型(210 000及190 000)。它们对 1mol/L KI 的提取具有抵抗性,但不是膜内在的,因为它们能被 NaOH 提取出来。这些同种型与抗红细胞锚蛋白抗体有强烈的交叉反应,甚至当这些抗体用脑锚蛋白的主要同种型预先吸收时,因此它们与红细胞锚蛋白关系密切。总的说来,脑内至少有四种不同的蛋白质代表锚蛋白:这起到控制跨膜蛋白质分布的作用,尤其因为锚蛋白活性可能受磷酸化的控制。210000/190000 同种型可能与 215000/205000 同种型是不同基因的产物。然而,每对内部的相互关系可能是由于 mRNA 的多样性剪接;目前认为存在两种以上锚蛋白基因的可能性不大。

锚蛋白同种型分两类,它们分别是:(1) 锚蛋白 B,它是主要的同种型(215000 和 205000),能从脑内提纯并具有广泛的分布;(2) 锚蛋白 R,它是一种与红细胞锚蛋白关系密切且分布局限的同种型(210000 和 190000)。用特异性抗体可区分这两种锚蛋白同种型。

免疫荧光显示锚蛋白 B 在脑内分布广泛:实际上各种细胞都呈锚蛋白 B 阳性。在神经元的轴突、树突、核周体均可发现,它似乎与质膜有紧密的连接。神经胶质细胞也呈强阳性。

锚蛋白 R 分布较局限。尽管某些细胞在神经系统外也可表达它,但它主要还是局限于神经系统的轴突内。在有髓轴突内,它只分布于无髓鞘处的轴突内,沿着整个轴突分布。由此可以得出结论:锚蛋白 R 控制一个或更多的对结的功能起关键作用的跨膜蛋白质的分布,因此,它对动作电位的传播也起重要的作用。这些跨膜蛋白质很可能是电压门控性 Na^+ 通道和 Na^+-K^+-ATP 酶。锚蛋白 R 另外的作用据猜测可能是在神经肌肉接头处它与 Na^+ 通道聚集于同一膜区(进一步的详细资料见 Baines, 1990; Kordeli 等, 1990)。

锚蛋白的结构及锚蛋白基因产物间的关系

近来,Lux 及其同仁及 Palek 及其同仁分别都推断出红细胞锚蛋白的互补 DNA(cDNA)序列(见图 1),这对于了解脑锚蛋白十分重要,因为锚蛋白 R 的结构与红细胞锚蛋白有密切的关系(可能相同)。锚蛋白 B 也可以此相似的思路为模式,尽管它可能来源于不同的基因。

红细胞锚蛋白有两个结构域,分别为血影蛋白及跨膜蛋白质结合位点及一个复杂的调节域。采用

mRNA 示差剪接使调节域缺失可区分出较小的带 2.2(190000)和带 2.1(210000)。进一步的选择性剪接证据来源于几种 cDNA 的比较。

红细胞锚蛋白的结构(可看作与脑锚蛋白 R 相似)示于图 1。带 3 和微管蛋白结合域与血影蛋白和中间丝结合之间是相互隔开的。目前还不清楚哪个结合域是与电压门控性 Na^+ 通道和 Na^+-K^+-ATP 酶相结合。用 Δ2.2 标记的区域表示带 2.2 缺失,它似乎是一种抑制性序列:带 2.2 是锚蛋白的"激活"形式,它比带 2.1 更容易结合带 3 及血影蛋白。用 Calp 标记的区域是钙激活中性蛋白酶(钙蛋白酶)分解的敏感区域。钙蛋白酶的分解作用产生一个相对无活性型的锚蛋白。因此,除了受磷酸化暂时性调节形式的锚蛋白外,我们还能够区分出多种受不可逆共价键调节形式的锚蛋白。

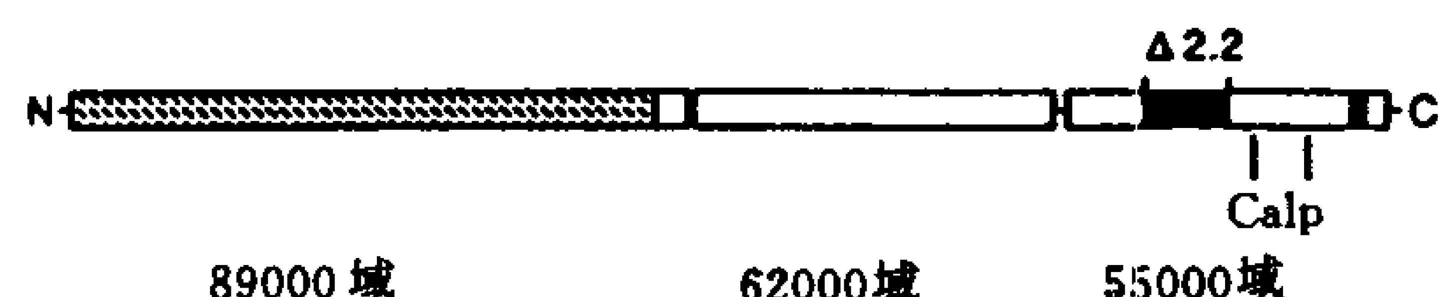


图 1 人红细胞锚蛋白域的组成。图显示含有锚蛋白主要活性的域的组成。这种结构是基于对 cDNA 克隆及带 2.1 和带 2.2 分解片段的分析。高分子型的锚蛋白,如带 2.1,在主要的结构里有 1881 个残基。89000 域含有红细胞阴离子通道和微管蛋白的结合位点。影线区域表示 33 个氨基酸残基前后重复 22 次(锚蛋白重复)的位置。62000 域含有血影蛋白结合位点,同时可能还有中间丝结合位点。55000 域是一个调节域:选择性 mRNA 剪接引起第 1513～1575 个残基(标记为 Δ2.2 的实性区域)的缺失而产生活化型的锚蛋白,即带 2.2。复杂的选择性剪接的第二个位点用该域靠近 C 末端的实心区域来表示。钙蛋白酶在指示点(Calp)对蛋白质的分解作用产生一个相对无活性的锚蛋白,磷酸化的位点目前还不明确,但是在 62000 和 55000 存在多个可能的位点。红细胞锚蛋白的结构也可能非常相似于脑锚蛋白 R,即使不是同一物质的话,它对于研究锚蛋白 B (很可能含有锚蛋白前后重复)将是一个有用的模型。

值得注意的是,带 3 结合域有 33 个氨基酸组成的片段前后重复 22 次,这些重复片段在结构上与某些真菌及无脊椎动物内参与细胞周期调控及组织分化的蛋白质中的重复片段相似。确定存在于整个含有锚蛋白重复片段的蛋白家族中的这些重复片段之间是否有功能相关性将是一个令人饶有兴趣的事。

对脑锚蛋白 cDNA 的初步估计表明它们也有锚蛋白重复片段。

锚蛋白在产生轴质膜功能中的作用

由于在郎飞结中发现锚蛋白,因此,它可能的作用是限制某些跨膜蛋白,如电压门控性 Na^+ 通道和 Na^+-K^+-ATP 酶的扩散。明确锚蛋白 R 在结的结构产生中的作用是令人感兴趣的。由于结的膜内粒子不依赖于髓鞘形成而发生聚集(假定那些蛋白质参与动作电位的传播),因此,可能是锚蛋白 R 使它们聚集到与细胞骨架相连的基质上而成为发育过程的一部分。这个假说受到一些观察现象的支持,有人发现,在结的发育过程中,红系锚蛋白的同种型在鸡脑中的表达升高(见 Nelson 及 Lazarides, 1984)。目前还不清楚锚蛋白是否以与跨膜蛋白质结合的复合物形式在轴质运输时被运送,或者只有被装配到轴质膜上,它们才相互作用。可以推测,在任何情况下锚蛋白在质膜活性域产生中的作用不会只局限于神经元,而是在复杂的组织细胞中具有广泛的作用。

参考文献

Baines AJ (1990): Ankyrin and the node of Ranvier. *Trends in Neuroscience* 13:119 - 121

Bennett V (1985): The membrane skeleton of human erythrocytes and its implications for more complex cells. *Ann Rev Biochem* 54:273 - 304

Kordeli E, Davis J, Trapp BT, Bennett V (1990): An isoform of ankyrin is localized at the node of Ranvier in myelinated axons of central and peripheral nerves. *J Cell Biol* 110:1341 - 1352

Lambert S, Yu H, Prchal JT, et al. (1990): cDNA sequence for human erythrocyte ankyrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1730 - 1734

Lux SE, John KM, Bennett V (1990): Analysis of cDNA for human erythrocyte ankyrin indicates a repeated structure with homology to tissue differentiation and cell cycle control proteins. *Nature* 344:36 - 42

Nelson WJ, Lazarides E (1984): The patterns of expression of two distinct ankyrin isoforms demonstrate distinct steps in the assembly of the membrane skeleton in neuronal morphogenesis. *Cell* 39:309 - 320

Anthony J. Baines
周志平 译 陈宜张 校

催眠:脑基础

催眠主要是一种与注意和专心有关的现象。顾名思义它与睡眠相关,但睡眠时注意力普遍下降。催眠是一种正常能力,即能加强集中注意力同时使外周注意力相对忽视。催眠性注意力集中类似于黄斑视觉,黄斑视力强、精细、可辨色,但只有5~7度,仅覆盖视野的一小部分。催眠性恍惚的集中如同黄斑对周围视觉一样,强而局限。

催眠有三个主要过程:专注、分离和暗示。专注是一种变得完全沉浸于有知觉的、想象或设想经历中的倾向。分离是一种把在正常情况下作为整体对待经历的各个部分孤立起来的状态。例如,当一个人专注于谈话以致错过了高速公路的正确出口,这个人就已经把驾驶的动作与意识中旅行的目的分离开了。催眠性恍惚的第三个主要过程是暗示,对社会暗示的反应增强使人易于遵从催眠术师的要求。催眠过程中强烈的专注状态使其运用批评性判断去评价各种指令的能力下降,因此,即使会受到抵制,催眠暗示也趋于相当自动性地被执行。

千百年来,催眠现象一直是非西方文化中宗教和健康恢复仪式的一个重要部分。在西方,大约两个世纪以前,Franz Anton Mesmer 首次正式应用催眠诱发转变性歇斯底里综合征,例如 Franz 当时称为危象(crises)的假性癫痫,产生的明显生理变化向病人形成强而有力的暗示,使他(她)们的症状得到戏剧性地改善。

自从 Mesmer 催眠术理论受到皇家小组的怀疑后,催眠疗法就一蹶不振,这个皇家小组的成员包括化学家 Laviosier、美国外交家 Franklin 和仪器上刻有其名字的著名发明家 Guillotin。该小组承认暗示影响行为的力量,但怀疑 Mesmer 有关催眠作用构成这种效应的基础理论。尽管如此,催眠现象仍然激发人们的兴趣和研究热情。催眠可产生手术麻醉效应,公认对治疗疣、气喘、应激性肠道综合征和吸烟等习惯性行为问题的有效性,并已得到越来越广泛的应用和接受。在各种分离性疾病,尤其是在生理创伤反应过程中也已观察到催眠状态。

催眠能力是一种稳定且可测量的个体特征,它为高度和低度可催眠者的行为比较研究提供了科学的基础,从而促进了对催眠现象脑机制的研究。事件相关电位等技术的应用使得对有关感知的催眠效应神经生理相关性的检测成为可能。

下面从三个方面综述催眠脑机制的研究进展:与半球一侧化有关的行为观察;用事件相关电位进行脑电图研究以及神经递质通路的药理学研究。

行为观察

催眠脑定位的一个持久而未明确定义的理论是它与右侧大脑半球的优势使用有关,与左侧大脑半球序列的语言加工相比,右侧大脑半球相对具有功能整体性和想象力方面的优势。采用眼球运动偏向调查的形式研究神经行为学,即个体在对所遇问题作出反应时向左或向右看的趋势,向左看是右半球活动的信号,反之亦然。当信息被间接记录时,例如用摄象机,注视的方向主要随问题的内容而定,而实验者与受试者面对面时,向左或右看的趋势是一致的。推测后一种情形是利用较高的觉醒态强迫受试者依赖于他们特征性加工模式,而间接记录由内容驱动的皮层活动。面对面的研究发现高度可催眠者比低度可催眠者更易于向左看,表明更倾向于优先使用右侧半球。垂直眼球运动与催眠的关系也已进行了检测,并观察到垂直眼球运动与内省和以往事件的记忆活动相伴随。某些但非所有的研究发现眼睑下垂同时仍能保持向上注视的能力,称为眼转动症(eye-roll sign),与较高的可催眠性有关。这种观察同网状上行激动系统向第Ⅲ、第Ⅳ和第Ⅵ脑神经核的直接输入联系起来,网状上行激动系统可能与催眠性恍惚——一种觉醒的、注意力集中的状态有关。在睡眠状态,脑干神经活动、眼球运动和觉醒态之间的联系已明确,睡眠自闭眼开始,做梦可由快速眼球运动辨别。

脑电图研究

皮层事件相关电位(ERP)已用于感知的注意加工的研究。振幅的早期组分(刺激后100~200ms)反映输入信号的强度和类型(如:视觉与听觉),后期组分(刺激后200~500ms)可随相关的新奇、清醒及任务操做而升高。对这些观察结果进行分析时必须考虑到下述事实,即睡眠时 ERP 振幅升高,尽管清醒时受到抑制但即使如此,在一定的意识状态下,ERP 振幅的变化应当反映对刺激的感受变化。

用 ERP 进行的早期脑电图(EEG)研究,通过对比高度可催眠者和低度可催眠者之间的交叉感觉道滤过效应,表明高度可催眠者注意力集中的能力增强。当告之高度可催眠者注意某听觉系统,同时从视觉系统记录 ERP,表明来自未被注意系统的反应幅度降低。同样测试证明,低度可催眠者却表现出相反的效应:即未被注意系统的 ERP 幅度升高,提示分散注意力的能力受到限制,正如阻断对外周的注意一样。

最近的研究已经比较了知觉变化、催眠和 ERP 幅度之间的关系。这里主要的假说是如果被催眠者对刺激的感知降低,则对该刺激的 ERP 幅度就应该相应发生变化。早期研究(共约 20 例)有一半未表现出该效应,但另一半表现了该效应。这些早期工作的缺陷主要在于:样本量不足,用病人而不是正常人做实验对象(经常用心理疾病或神经病患者),ERP 幅度的半定量分析。

最近研究已证明 ERP 幅度变化与视觉及躯体感觉系统催眠性幻觉的内容一致。催眠性效应主要见于内源性,或晚期 ERP 组分如 P300,但近来的研究也表明这种效应存在于通常只受刺激强度影响的外源性区域,如 P100。我们实验室发现高度可催眠的正常人全头皮对阻断刺激发生器阻塞性幻觉催眠性暗示反应的 P300 幅度显著降低。右侧枕部比左侧降低的幅度大得多,与右半球功能选择性与催眠性注意的假说相吻合。我们近来的研究发现,催眠性麻木暗示后,P300 对躯体感觉刺激也有类似的降低,更有趣的是后来观察到 P100 明显的双向变化,即在催眠性麻木中降低而在催眠性注意中显著升高。由于 P100 幅度通常只受刺激强度而不是惊奇、相关操作、意识觉醒或其他内源性因素变化的影响,这个发现更显得不同寻常。由于 P300 在脑部额叶皮层中最显著,因此 P300 的明显变化提示额叶在催眠性知觉改变中起作用。

至今还很少有使用诸如正电子发射 X 线断层照相和磁共振成象的较新脑成象技术探究催眠现象。已完成的少量工作结果与右半球尤其是颞叶活动的假说一致,但仍有大量的工作有待进一步完成以加深我们对催眠性恍惚脑定位的认识。

神经递质通路的精神药理学研究

使用激动或颉颃特定神经递质系统的精神药理性试剂是研究催眠性恍惚脑机制的一种方法。关于苯二氮䓬类激发 γ-氨基丁酸(GABA)能系统的研究表明它们增强高度焦虑者的可催眠性,在没有或极少有焦虑的个体则降低可催眠性。该发现可能是焦虑干扰注意力的又一证据。事实上,已发现一般性焦虑患者能测到的可催眠性极低,因此,降低焦虑则可增强可催眠性。另一方面,苯二氮䓬类对低度焦虑者有镇静作用,从而使他们的行为变得更糟。由于 GABA 能神经元是抑制性神经元,该系统活性不足或过高都极有可能抑制催眠的实施。

引起研究者极大兴趣的另一个神经递质系统是内啡肽系统。由于催眠性镇痛非常有效,因此极有可能由内源性阿片系统激活而介导。一些早期研究表明纳洛酮可阻断阿片受体而导致催眠性镇痛程度降低,但是几个设计周密的双盲试验和临床研究为纳洛酮阻断阿片受体不引起催眠性镇痛降低提供了可靠的依据,提示内源性阿片系统与此无关。由于大部分阿片受体存在于脊髓和导水管周围灰质,因此镇痛可能与其他脑干中枢和更高级的皮质区域的注意过程有关。

近来,多巴胺能系统引起了越来越多的兴趣。多巴胺能系统绝大部分位于基底神经节和额叶皮质。早期研究表明能促进多巴胺释放的安非他明和 LSD 可增强催眠性反应,然而这些药物也影响去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能系统,因此关于这些实验结果的解释受到限制。最近,我们研究发现腰部脑脊液中高香草酸(一种多巴胺代谢物)浓度和可检测的催眠性之间存在明显的正相关,提示使用催眠性恍惚能力较高个体的多巴胺能系统活性也较高。但由于缺乏恰当的动物模型,该领域内的进一步深入研究受到极大限制。

关于催眠性恍惚的脑机制仍有许多有待去发现和了解。极可能存在这种情况,即我们对注意过程的脑机制了解越多,就越可能对催眠现象进行成功的定位。催眠似乎具有神奇的魔力,可按照催眠性暗示的内容改变认知过程,增强或降低对刺激的反应性。近来关于注意的研究集中在定位的差别,注意似乎包括后部、顶部和枕部的较多区域,注意力集中位于扣带回前部,觉醒位于右侧额叶皮层,催眠性注意也许更选择性地与前部功能相关,这些机制似乎也与更深层的结构如脑干网状激活系统有关。希望新的脑成象技术和对神经递质系统更深入的研究能使我们更清楚地认识注意过程的神经生理学,从而进一步明确催眠现象的脑内联系和与催眠性恍惚最有关的脑中枢定位。迄今为止的各种文献资料至少为我们研究催眠的脑机制提供了开端,并已指出催眠性认知改变确实伴有脑活动的变化。

参考文献

Bakan P (1969): Hypnotizability, laterality of eye movements, and functional brain asymmetry. *Percept Motor Skills*, 28:927 - 932

Edmonston WE, Moscovitz HC (1990): Hypnosis and lateralized brain functions. *Int J of Clin and Exper Hypn* 38:70 - 84

Posner MI, Peterson SE (1990): The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25 - 41

Spiegel D (1980): Hypnotizability and psychoactive

medication. *Am J Clin Hypn* 22:217 - 222

Spiegel D, Cutcomb S, Ren C, Pribram K (1985): Hypnotic hallucination alters evoked potentials. *J Abn Psychol* 94:249 - 255

Spiegel D, Bierre P, Rootenberg J (1989): Hypnotic alteration of somatosensory perception. *Am J Psychiatr* 146:749 - 754

David Spiegel

邓小华 译 路长林 校

慢性痛

慢性痛的治疗和了解是一项艰巨的任务，在求医人员中患有慢性痛的病人可能是最多的。几乎所有的疾病都伴有慢性痛。

人的疼痛体验是一种信号，表示"某处出了毛病"。在 Descartes 的例子中，一个人将脚靠近火，这时疼痛成为一种信号，促使人在机体损伤发生前将脚移开，这是疼痛对人所起的许多重要功能之一，它保护机体免遭各种各样的伤害。脚移开火是瞬间的事，疼痛几秒钟就过去，这件伤害性事情也可能被忘掉。另一方面，当疼痛成为持续的，且存在较长时间，机体就转入一种慢性痛的状态。这种长时程的疼痛体验，对人来说是极为复杂的，因为持续的疼痛可能预示着各种病理和心理的变化。

临床上，慢性痛综合征包括那些神经系统正常而疼痛感受器(或伤害性传入)受到连续激活而引起的疼痛，以及外周或中枢神经系统发生破坏性损伤而引起的疼痛(如去传入)。前者包括炎症反应、感染、关节炎和一些赘生物，后者包括机械性损伤神经(如灼痛、幻肢痛、臂丛撕裂和截肢)或代谢紊乱(如糖尿病性神经病)或退行性病变(如多发性硬化)。

对人类慢性痛神经生理和神经化学基础的了解主要是理论上的，因为在病人身上很难得到直接答案。已经对正常和病理情况下的伤害性初级传入、背角神经元以及中枢神经系统不同水平上的神经递质和受体定位进行了许多实验研究和临床兽医学的研究，从而促进了各种致痛过程(如炎症和神经损伤)的作用分析。这类实验方法业已提供了很多资料去理解参与急、慢性痛的疼痛系统。尽管具体细节尚不能确定，但有几点与讨论慢性痛有关。现在已确立了一个重要概念，即传递疼痛信息的上行性神经系统和调制疼痛的下行性系统同时存在。

最近在疼痛研究方面取得的重要进展是，对参与上下行系统传递或调制疼痛信息的神经递质有了更多的了解，这方面的研究提供了控制疼痛的更好方法。在外周背根神经节中，约 40% 的小细胞发出细的 A 和 C 感觉传入神经纤维，将疼痛信息传到脑。这些小细胞含有 P 物质，在受到伤害性刺激时释放出来。重要的是，调制疼痛的脑啡肽类神经肽能抑制这种释放。

细的传入纤维末梢中还含有其他递质，包括生长抑素、缩胆囊肽(CCK)和血管活性肠肽(VIP)。生长抑素在伤害性热刺激时释放，吗啡可使释放减少。CCK 对伤害性脊丘束细胞有强大的抑制作用。有资料表明，谷氨酸可能是从粗的初级传入纤维释放的一种递质。

放射自显影的方法已显示，在细直径初级传入纤维的中枢端和背角神经元存在阿片受体。免疫组织化学方法显示，在背角神经元还存在一种天然的阿片类物质甲硫脑啡肽。在背角的小的中间神经元内，存在强啡肽。γ-氨基丁酸(GABA)和甘氨酸已被确认为背角的神经递质，既可在突触前部位，也可在突触后部位产生抑制作用。

起自脑干镇痛区(如中缝核群、蓝斑等)的下行调制系统含有儿茶酚胺、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺。这些下行系统有的作用在突触前(如 NA)，有的经背角脑啡肽能中间神经元发挥作用(如 5-羟色胺)。这些发现的实际临床意义仅处于开始探索阶段，接下来有关特异性慢性痛问题的讨论将会表明这一点。

慢性痛的种类

炎症过程 慢性炎症性疼痛(如风湿性关节炎引起的)部分是对伤害性感受器持续被激活的一种反应，然而，在神经系统功能方面发生了广泛改变。用局部皮下注射致炎物质的方法，已制备出多种由炎症引起的慢性痛模型(通常是啮齿类)。如注射甲醛和鹿角菜胶(carrageenin)引起皮下炎症反应，或者注射弗氏佐剂、尿酸盐或鹿角菜胶到关节内引起关节炎，根据致炎物质和动物种族的不同，这些炎症反应可持续 1 个月或更长时间。

皮下注射鹿角菜胶后，电生理记录可见皮肤中某些机械热敏感 C 类纤维对热刺激的反应增强。记录来自关节炎关节的外周传入神经，表明 C 类和 A 类纤维的伤害性感受器的阈值异常的低。在脊髓的背角神经元水平，正常情况下静息的细胞出现高水平的背景活动，频频出现簇状放电，这些细胞对轻

的机械刺激表现出异常的敏感,其阈值明显下降,这些细胞中至少有些细胞是存在于上行通路的起始点,能将疼痛信息传到更高位的中枢。在多发性关节炎的大鼠的丘脑,也可观察到异常的自发放电和诱发放电。有趣的是异常反应有可能减弱。

在疼痛的抑制方面,免疫组织化学已发现,关节炎疼痛模型的背角神经元内阿片肽的产物增多,因此,这种模型对阿片的作用是敏感的。关节炎大鼠的下行性延髓-脊髓 5-羟色胺能系统的活动也是增强的。

神经系统的破坏性损伤 Tasker 将去传入痛描述为由于神经损伤而引起的一种触物感痛(dysesthetic pain)状态。根据他的广泛定义,起源于外周或中枢(丘脑)部位的疼痛可看作为一种去传入痛。Wall 认为去传入痛"不仅是传入缺失,而且实际上也有退行性变化,以致脊髓细胞能异常地发挥病理作用。"在人,这种疼痛常在损伤后立即出现,且可持续终身。

我们通常将去传入痛分为三种临床类型:(1)由于损伤外周神经或背根神经节而致的触物感痛;(2)由于损伤了背根神经节以上的部位(包括脊髓背角)而致的触物感痛;(3)伴有脊髓、脑干和(或)丘脑中传入通路损伤的触物感痛。

人的慢性痛综合征的发生取决于几个因素,神经系统发生改变的部位和性质可能导致不同类型的疼痛,损伤是外周性的还是中枢性的,这点是很重要的。损伤与出现疼痛的时间关系,变化也很大。例如,神经根撕裂损伤引起的疼痛几乎在外伤性损伤后立即出现,如同截肢后立即出现幻肢痛感觉一样。丘脑或中脑血栓形成引起的中枢性疼痛,出现稍晚。因此,认为在病人感到疼痛以前,必须有一个产生疼痛的病理生理过程。

用特定的神经外科手术去缓解疼痛,结果也不相同,这一点也很有趣。例如,臂丛撕裂时,局部加热损毁失去传入神经的背角,能立即减轻疼痛;相反,丘脑综合征的疼痛,在立体定向损毁中脑后,要隔几星期才出现缓解。

外周神经损伤 灼痛是一种严重的、伴有营养性变化的烧灼性疼痛。常发生于混合性外周神经部分损伤时。美国神经科学家 Weir Mitchell 在南北战争期间的伤员中首先描述,这种疼痛的特征是烧灼性疼痛、皮肤和皮下组织的营养性改变、皮肤血流调节异常以及出汗,阻断受损肢体的交感神经活动通常能消除疼痛和营养性变化,但并不总是有效。

现在有一种动物模型能复制出灼痛的大部分症状,方法是松松地结扎大鼠的坐骨神经。结扎后 24h 出现水肿,神经受压引起有髓传入纤维的传导中断或损伤,但无髓 C 类纤维的损伤较不明显。在这种情况下,背根神经节中受损(有髓纤维)的神经元产生自发放电,细直径的神经纤维中 P 物质水平下降(如同神经被完全切断时一样),而血管活性肠肽(VIP)则增加。这些变化的意义,目前还不清楚。

坐骨神经的挤压性损伤也伴有脊髓背角浅层细胞的损伤。这些细胞被认为是抑制性的,它们的损伤通过脱抑制会导致中枢兴奋性增加。

根据对大鼠痛觉超敏(allodynia,指触摸能引起疼痛)的研究,Yaksh 设想低阈值的机械感受器的传入正常时受背角中局部抑制机制调制,利用甘氨酸或 γ-氨基丁酸分别在突触后水平或突触前水平发挥调制作用。在没有无髓纤维传入的参与下,这些抑制机制也能运转。当这种反馈抑制被阻断或无效时,低阈值的活动(触觉)便成为疼痛。因此,在灼痛或其他神经损伤综合征时,背角中可能发生节段间抑制的破坏。

对外周神经损伤猫的背角神经元作过一些记录,发现同时接受低阈值传入和伤害性传入联系的广动力范围神经元,受到交感-传出、躯体-传入反馈环路(sympathetic-efferent, somatic-afferent feedback loop)的影响,在神经损伤后,变得敏感(但机制不清楚),放电异常活跃。某些敏感的异常活跃的神经元,很可能参与交感神经维持的疼痛或灼痛。但广动力范围神经元与交感节前神经元之间的联系在解剖学上还未得到证实。

去传入痛:背根和中枢神经系统损伤 去传入痛的最好临床例子是臂丛撕裂和截肢的疼痛。有时,病人把它描述成癫痫样的爆发性发作。臂丛撕裂时,受损脊髓的死后检查表明,进入到背角的全部传入纤维缺失,同时脊柱和 Lissauer 束的感觉轴突发生退变。但背角的第二级感觉神经元及其中枢联系保持完好,我们认为这些中枢感觉神经元的异常功能导致去传入痛。这个概念得到了实验性背根撕裂的动物研究支持。在这个研究中,我们发现背角较深层的第二级感觉神经元活动加强,出现自发放电,很像癫痫样神经元。

Loeser 等从截瘫的受损脊髓的细胞记录到癫痫样活动。我们也在因卒中而患有丘脑痛的病人的丘脑和中脑记录到类似的异常电活动。其中有些病人,电生理记录到的异常神经放电的突然开始,与疼痛的定期发作是一致的。用一种立体定向的热探头损毁异常的中脑区域可使疼痛减轻。虽然人类某些

疼痛机制是癫痫性质的，有趣的是抗癫痫药并不总是能缓解去传入痛综合征，但疼痛性面部抽搐(抽搐痛)是个例外，强力的抗癫痫药酰胺咪嗪(卡马西平)常能成功地控制这种疼痛。

切断前肢或后肢的一根或多根外周神经，或切断面部的三叉神经，并防止神经纤维再生，便能制备成慢性去传入痛的动物模型(主要是啮齿类动物，但也包括猴和猫)。在神经节的近端切断几条(至少四条)背根，或者作广泛的神经节切除术，也能引起类似的综合征。在不完全丧失神经支配的区域常出现抓伤，这可能是感觉敏感[痛觉超敏和(或)痛觉过敏]，而在痛觉缺失的区域(如痛觉缺失症、痛症和幻肢痛)则常出现咬伤。咬并不是简单的去摆脱麻木(感觉缺失的)肢体的一种反应，因为有些动物在某些中枢性损伤后也出现这种情况，这时肢体仅仅是痛觉低下，而不是没有感觉。

自发性痛或外周感觉缺失区的感觉迟钝是难于进行实验研究的。在神经节的近端作广泛的背侧脊神经根切除术或撕裂后，背角 P 物质被耗竭，就像外周神经切除或受压损伤时一样。然而，免疫组织化学发现在脊神经根切除后几星期，P 物质样反应增多，主要是在背角中的小的中间神经元内，而不是在细的初级传入末梢。在背侧脊神经根切除后，甲硫脑啡肽并不减少，但在撕裂损伤后，却有下降。

在外周神经或背根切除后，某些背角神经元活动性增高，在丘脑和皮层水平也可见到异常放电的细胞，这种异常活动可能标志着触物感痛。

脊丘束(STT)在任何水平上的受阻对产生去传入综合征也许是重要的。去传入综合征可发生在脊髓前侧柱切断或脑干损伤的对侧肢体。在猕猴或其他种类动物，STT 有对侧的后外侧成分。因此，进行脊髓半切或脊髓前侧柱切断后，会随之产生这个综合征。这些就是脊髓损伤或脊髓空洞症这样一类疾病的模型。人在脊髓损伤或患有这类疾病时也伴有疼痛。

也有少数报告观察了猫、猴和黑猩猩在分别损伤脑干、丘脑和中脑后所产生的触物感痛的行为表现。最近在大鼠上观察到，某些中枢损伤(臂旁区、外侧丘脑区)会加重 C_5-T_2 神经节切除或外周神经损伤引起的去传入综合征。

不管是临床上还是在动物模型上，阿片类药物对减轻去传入痛是相对无效的。例如，吗啡在调制去神经支配神经元的自发放电和诱发异常放电是相对无效的，脊神经根切断也能破坏下行抑制影响。刺激中缝核和蓝斑对活动过强的背角神经元并不都产生抑制。产生这种效应的原因可能是由于许多阿片受体存在于突触前末梢，因此，在去传入后不再发挥作用，即去神经支配可取消突触前抑制机制。

中枢疼痛通路活动的局限性改变能导致中枢神经系统远隔区域(如中脑或丘脑)的神经生理的变化。例如，胸$_{10}$脊髓受损并在胸$_{8\text{-}9}$皮节出现顽固性疼痛的病人，只要简单的触摸他的肩部，就可使疼痛加剧。已经用电生理学方法研究过这种现象的可能神经机制。先在猫的后肢进行广泛的去神经后，再在去神经支配的背角记录，结果表明，某些去神经支配的神经元的感受野异常地移向远处，主要是向机体的喙侧移位。这些细胞位于背角的基底部，在正常情况下有许多广动力范围细胞，接受高、低阈值的传入活动。这些细胞有着广泛的联系，其中有些在正常情况下可能是不起作用的，但在去神经支配后出现了更多、更强的联系。

其他一些动物实验资料表明，伴有背角广动力范围(WDR)神经元高度或异常放电的敏感化现象(sensitization)与去传入过程有关。痛觉超敏、痛觉过敏和痛性痛觉缺失这些问题的表现取决于这些细胞与外周、节段和节段间的联系类型和范围，取决于其上行性的联系。低阈传入到 WDR 神经元时，如果抑制性反馈机制缺乏或发生变化，可引起痛觉超敏，如果对 C 类或 A 类纤维传入的抑制性调制缺乏或发生变化，则导致痛觉过敏。甚至在外周感受器发生敏感化时(如炎症和关节炎时)，背角 WDR 神经元的活动也可发生改变。在背根撕裂或切断的情况下，背角 WDR 神经元也出现异常放电。这些改变能在与敏感神经元有联系的中脑和丘脑水平反映出来。能发生这种敏感化现象是因为上行性通路或下行性通路中突触前或突触后抑制机制的丧失，或者是增加了兴奋性受体机制。在中枢性损伤的情况下，敏感化现象可发生在较高的感觉水平。

幻肢痛 幻肢痛可发生在外周神经损伤时，也可发生在中枢损伤(如臂丛撕裂)时。在截肢后，病人对失去的肢体产生幻肢的感觉。在正常情况下，这种幻觉会从病人清醒的意识中逐渐消失。但另一方面，假如截肢与持续疼痛有关的话，这种幻觉现象将一直存在，直至疼痛缓解。经过截肢手术的肢体若干年后再次受到损伤，幻肢感觉可以再发。

幻肢感觉和疼痛是两个不同神经生理现象，当并发疼痛时，便联结起来。人们意识到四肢伸展超过躯干表面，是一种学习的现象：机体图型的印迹在中枢神经系统中的形成需要一些时间。生下来就缺肢的儿童没有幻肢感觉的体验，但我们不知道在什

么年龄具有建立这种感觉的能力。幻肢感觉在神经系统内精确定位不清楚。例如:选择性切除感觉皮层似乎并不能改变幻肢感觉。当幻觉与疼痛相联结时,切断中枢神经系统的不同部位,凡能减轻疼痛的,也能减少幻肢的感觉。关键的区域似乎是背角和中脑联合水平上部。所以,网状结构和脊丘束都在其中起着作用。

参考文献

Albe-Fessard D et al (1990): Comparison of different animal models of chronic pain. In: *Advances in Pain Research and Therapy*, *vol*. 13, Lipton L et al, eds. New York: Raven Press

Bennett GJ (1990): Experimental models of painful peripheral neuropathies. *News in Physiological Science*, 5:128 - 133

Cassinari V and Pagni CA (1969): *Central Pain: A Neurosurgical Survey*. Cambridge: Harvard University Press

Levitt M (1985): Dysesthesias and self-mutilation in humans and subhumans: a review of clinical and experimental studies. *Brain Res Rev* 10:247 - 290

Loeser JD et al (1968): Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. *J Neurosurg* 29:48 - 50

Nashold BS, Jr. and Ovelmen-Levitt J (in press, 1990-91): Editors *The Deafferentation Syndromes: Pathophysiology and Treatment*, Raven Press

Tasker RR et al (1980): Deafferentation and causalgia. In: *Pain*, *vol*. 58, Bonica J, ed. New York: Raven Press

Wall PD and Devar M (1983): Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 17:321 - 339

Yaksh T (1989): Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 37: 11 - 123

Blaine S. Nashold, Jr.,
Janice Ovelmen-Levitt
蒋星红 译 印其章 校

第　三　卷

一氧化氮假说

一氧化氮假说是 J.A.Gally, P.R. Montague, G.N.Reeke 和 G.M.Edelman 等人于 1990 年提出的,该假说提出了脊椎动物中枢神经系统(CNS)中 NO 的三种生理上、发育上的功能:(1) 调节脑血流以与兴奋性突触处局部神经的活动相适应;(2) 调制某一小组织区域内突触联系的效率,使那些同时激活的突触活动得到加强,并使另一些突触的活动削弱;(3) 使突触发育过程中轴突分支成型和分聚,使趋向于同步放电的神经元支配共同的靶组织区域。

NO 假说的第二和第三部分涉及被认为是个别

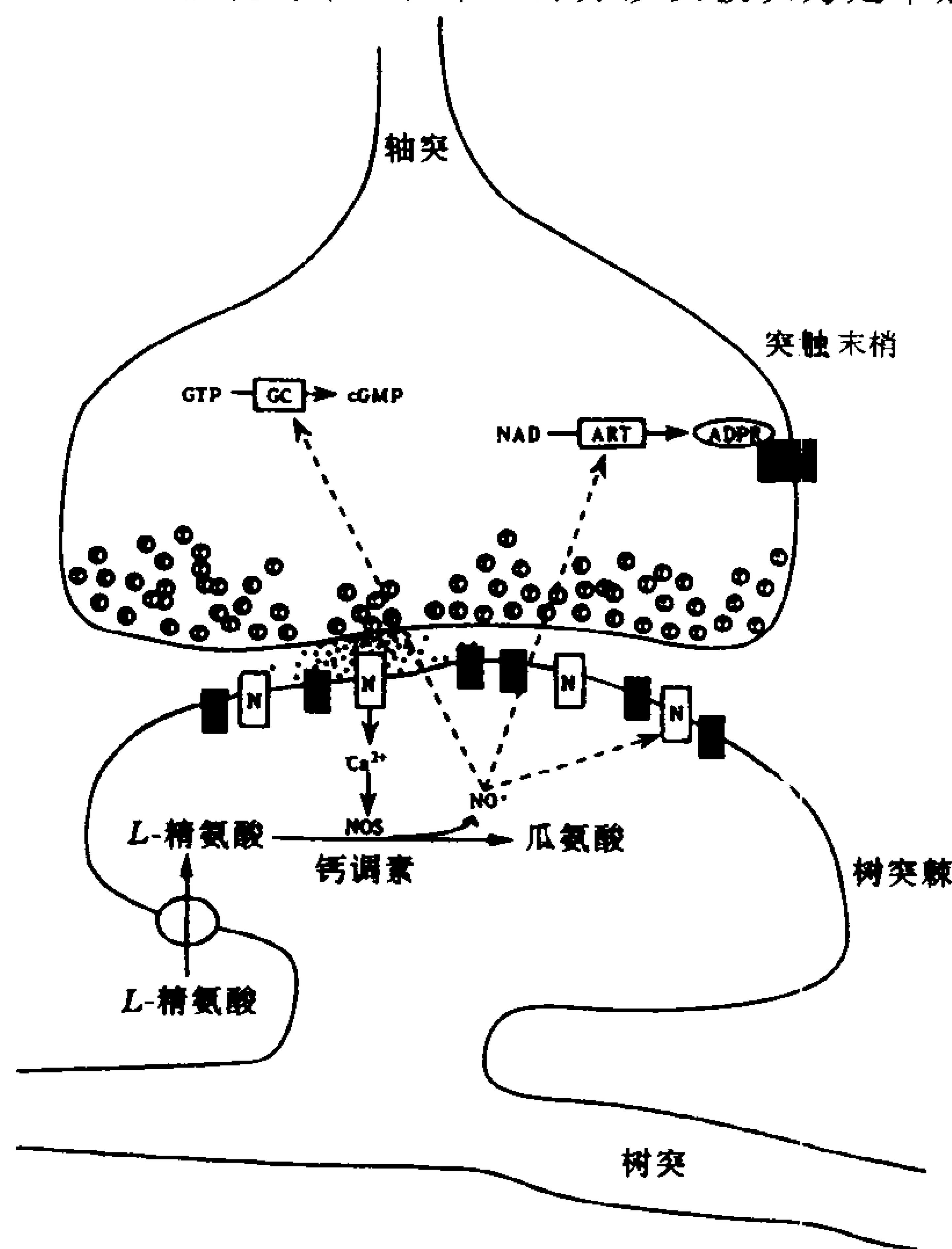


图 1 由 L-精氨酸产生 NO。突触前末梢去极化后释放谷氨酸;谷氨酸与其受体(包括 NMDA 受体)结合;Ca^{2+} 通过激活的 NMDA 受体进入突触后树突棘;在棘处,Ca^{2+} 水平的升高激活 NO 合酶,后者由碱性氨基酸(L-精氨酸)产生 NO。两种已知的 NO 靶酶是 GC(可溶性的鸟苷酸环化酶)和 ART(ADP-核糖基转移酶);但这些酶在脑中的作用仍不清楚。ADPR, ADP-核糖;N, NMDA 受体;cGMP,环鸟苷酸;GTP,三磷酸鸟苷;实心矩形,其他的受体,包括其他的谷氨酸受体。

突触上的学习过程。这些假说提示,NO 是如何介导个别突触传递效率的变化,以与实验观察相符。

一氧化氮(NO)

NO 是一种氧自由基,它既可产生于免疫系统的有关细胞,也产生于中枢神经系统的神经元。近年来对 NO 在脊椎动物神经系统中可能作用的研究热潮源于 1987 年 J.Garthwaite 所进行的一项实验。他的研究表明,小脑的颗粒细胞在施加谷氨酸时,释放 NO,该作用可被 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂所阻遏。这项发现为 Bredt 和 Snyder 的研究所证实。他们分离并定性了一种与 NO 合成有关的酶,即 NO 合酶。此酶以碱性氨基酸 L-精氨酸为底物,催化产生 NO,酶本身为 Ca^{2+} 钙调素激活(图 1)。上述结果提示,NO 合酶的活性及 NO 的产生,通过突触后 Ca^{2+} 水平,为局部神经组织内起伏不停的兴奋性神经活动所控制。NO 易于透过细胞膜而扩散,并以 Ca^{2+} 依赖于 NMDA 受体激活的方式产生,具有高度的反应性,其生物半衰期不足 1s,以可溶性的细胞内酶为其作用靶。此外,NO 还是一种强有力的血管舒张剂,因此能把局部神经活动的变化与脑血流的变化联系起来。由于血红蛋白可以使 NO 降解,因此这种血流效应有可能提供一种机制,使活动的组织区域内 NO 水平是自限性的。

NO 释放和脑血流

早在 1890 年 Sherrington 和 Roy 就已经证明,脑血流量处于局部和内源性控制之下。尽管已知局部神经活动与脑血流的变化相关,但对这种关系的本质却知之甚少。所设想的神经源性 NO 的调节脑血流中的作用与早先已确定的由血管内皮细胞产生的 NO 的作用是相平行的。血管内皮细胞产生的 NO 又称为内皮源性舒张因子(EDRF),它使控制血管直径的平滑肌细胞舒张。内皮中产生的 NO 由此而增加局部的血流量。同样地,NO 假说认为,由于神经元的兴奋性活动而产生的 NO,显而易见也可改变局部脑血流,而且,它也为谷氨酸类突触的传递和局部脑血流的改变之间的联系提供了一种简单的解释。

空间信号的发生和突触效率的调制

NO 假说推断有一种新的信号发生机制存在(图 2B),称之为空间信号,以解释在轴突末梢发放的时间上的相关如何传遍于局部神经组织区域而控制突触效率的变化。尤其需要指出的是,NO 假说认为,无论是在神经构筑的发育过程中,还是在以后成熟的神经系统中,氧自由基 NO 都介导这种信息交流。

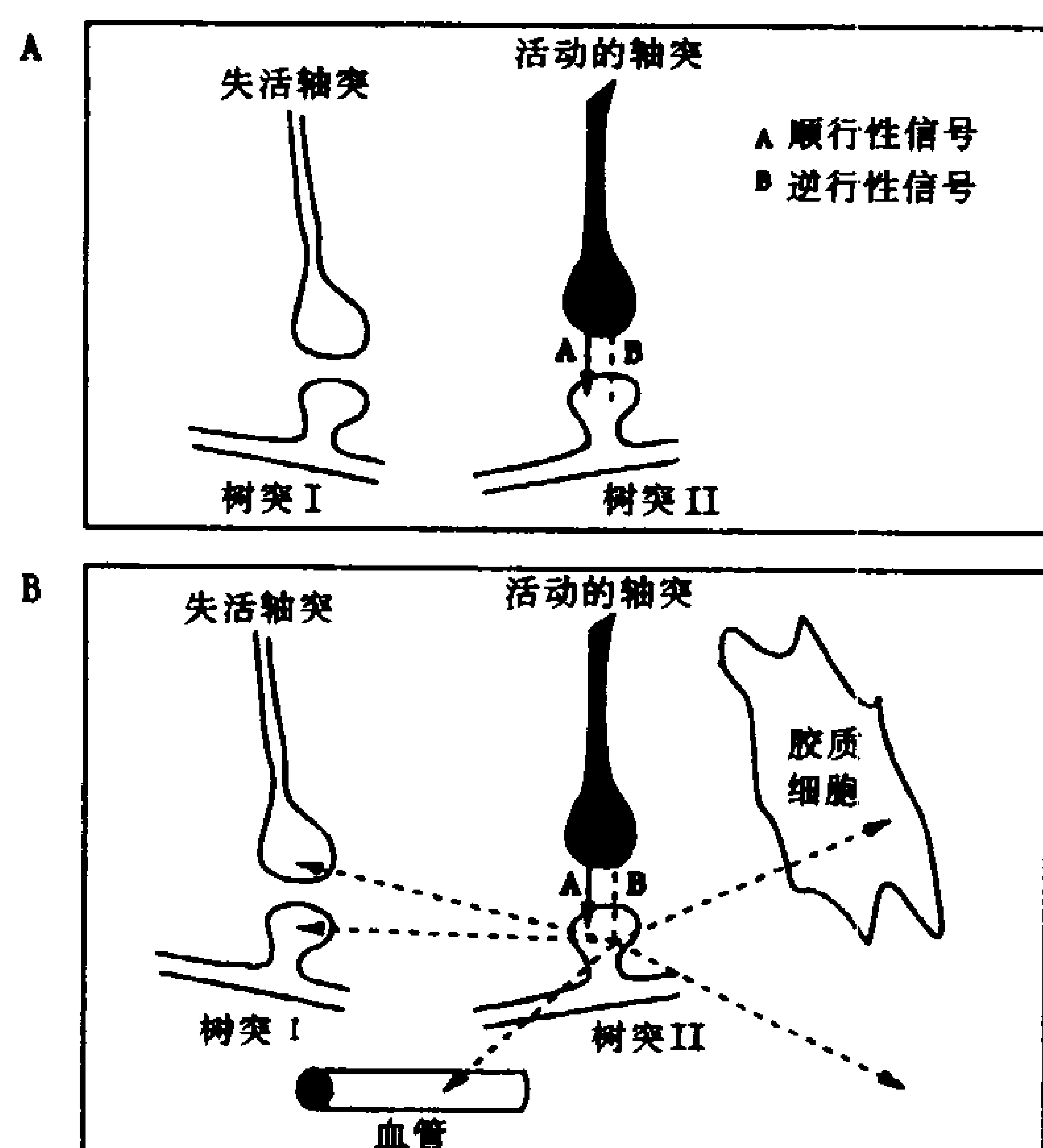


图 2 (A)突触传递中顺行性和逆行性信号。逆行性信号的证据目前仅见于海马。(B)通过一种快速扩散的物质产生空间信号。在此简图中,顺行性传递后,紧随着在突触后树突棘中产生一可扩散的空间信号。该信号可扩散至一局部区域的所有单元。逆行性信号是容积效应的特例。

对发育中脊椎动物脑的研究所获得的证据表明确实存在一种空间信号。在发育过程中,轴突末梢按其发放的形式而分聚成不同的空间域。那些趋于同步发放的轴突,在共同的神经组织区域内形成稳定的突触联系,而那些趋于不同步发放的轴突,则分聚于不同的区域。这种轴突末梢的分聚称为活动依赖性分聚或精细化活动依赖性分聚,提示某些信号一定是把这些活动型式传遍组织,并传至支配该区的所有突触前末梢,否则,轴突末梢就不能按其发放形式被包含在该神经组织区域内或者被排除在外。由于这种信号将突触末梢间时间上的相关转换为一种扩展至局部组织的全部范围的信号,因此被称为"空间信号"。NO 假说认为,这种空间信号的发生是由 NO 介导的。

由 NO 假说提出的突触学习机制是这样的:轴突末梢的活动引发突触后的树突释放一类可迅速弥散的、半衰期很短的化合物(图 2B),该物质直接通过该组织以影响这一区域中所有的突触联系。那些在其周围含有高浓度的这种物质时处于活动状态的突触,其作用得到加强;而在那些高浓度区域中处于静息状态的突触,或者位于低浓度区域的活动的突触,它们的作用被减弱。按照这种图式,此物质含量的起伏反映了某一局部区域中众多突触的活动情况。

这一图式把一起活动的末梢间的关联寓于一个局部区域内突触效率的分布之中。因此,空间信号机制使得神经组织能建立起局部区域内的关联(图 3)。其树突进入数个这样的区域的神经元,通过整合发自这些区域的输入信号以及到达其树突的直接突触输入信号,会产生特异的反应特性。

空间信号发生机制如何通过 NO 在一个组织区域中运转?

要产生达到可检测水平的 NO,很可能需要某一局部区域中有许多突触几乎在同时发放。在这一局部区域中,神经元中含有 NO 合酶并发生 Ca^{2+} 浓度快速升高的部分,即成为 NO 的合成源,NO 呈球面向四周迅速扩散,作用于整个区域中的突触前、突触后单元和神经胶质细胞。当细胞内 Ca^{2+} 浓度恢复到正常水平后,NO 合酶失活,NO 不再产生,该区域中的 NO 浓度迅速降低,这是由于扩散所产生的稀释作用、血红蛋白的破坏及氧化为亚硝酸盐和硝酸盐的化学降解过程所致。但是,在其短暂的存在时间里,NO 能通过调制靶酶的活性而引起诸多生理反应。其中了解得最清楚的是可溶性鸟苷酸环化酶,当 NO 与此酶的亚铁血红素基团结合后,诱导酶由 GTP 合成 cGMP,随着细胞内 cGMP 含量的升高,细胞会产生许多种可能的功能效应,但在大脑皮层和下丘脑没有任何一项已经得到了详尽的研究。NO 也能激活存在于脑组织中的 ADP-核糖基转移酶,但其激活后的效应也不清楚。

在 LTP 和活动依赖性分聚中的空间信号

1991 年,Montague、Gally 和 Edelman 等显示了这种与发育中轴突生长和缩回相伴的空间信号发生机制,能够解释丘脑和大脑皮层各种神经解剖结构的自组织问题。通过大规模计算机模拟实验,他们阐明,一种活动依赖性空间信号能进行运转,来组织眼优势柱、躯体定位映射图,以及感觉层与中枢神经系统结构之间的地域映射的精细化。至今尚未对 NO 在活动依赖性分聚过程中的作用进行过任何实验测试。在成人脑,当不可能再出现大范围的神经解剖结构改变时,这种空间信号发生机制以及相拌的对突触变化设定的规则,与人们在长时程增强(LTP)实验中获得的结果是一致的。LTP 是一种在突触前、后各成分之间传递效率的持续性改变,这种改变发生在突触前活动和突触后去极化之间有较长时间充分的相关之后。由于这种"经验依赖"的可塑性,人们早已提出,LTP 是脊椎动物中枢神经系统

中学习过程的神经基础。

新近在 NO 和突触可塑性方面的实验研究

实验证据提示，LTP 的诱导需要激活突触后 NMDA 受体，随后产生一种逆行性信号（图 2A），此

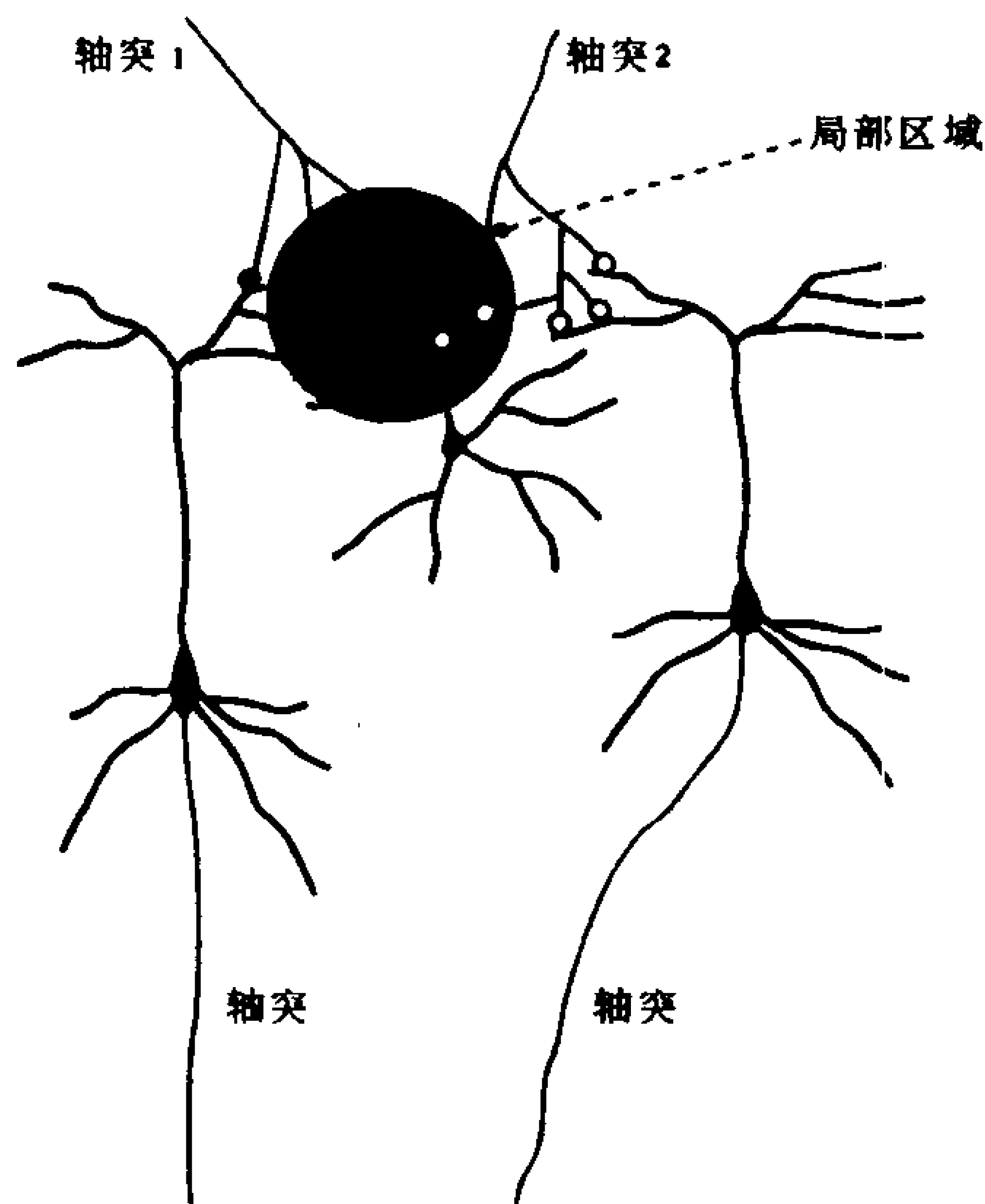


图 3 区域性学习。如文中所述，神经组织的局部区域是指学习会聚性传入通路间关联的那些单元。在图中，轴突 1 的突触末梢能影响轴突 2 末梢的突触效率的改变，反之亦然，而不论这些轴突是否支配相同的突触后细胞，发生相互作用的局部区域的大小取决于轴突 1 与轴突 2 活动在时间上的相关、活动所产生的物质的生成速率、以及该物质的降解速率。从上述依赖性可以推测，这些局部区域的大小是可变的，依赖于它们所经受的活动的模式。

信号又返回突触前末梢影响此后的递质释放。就这种意义而言，活动的谷氨酸能突触所产生的 NO 会作为逆行性信号作用于突触前末梢，然而，它也会控制邻近突触部位的可塑性，不论这些突触是否支配相同的突触后细胞（图 2B）。1991 年，有四个实验室几乎同时报道，在海马脑片上，NO 合酶抑制剂阻断 LTP 的诱导。这些实验观察提供了直接证据，表明 NO 在 LTP 诱导中可能起重要作用，因而可能作为脊椎动物中枢神经系统中的空间信号起作用。

在突触学习中 NO 假说面临的难题

最近的实验研究已经证明，脊椎动物脑中合成 NO 的酶——NO 合酶与以往描述的 NADPH 黄递酶实属同类。后者广泛存在于皮层和皮层下区，在具有此酶的神经元中它分布于胞体和树突，这些神经元是光滑的星形细胞，对 GABA 生长激素抑制素均呈阳性染色，它们仅占中枢神经系统中所有神经元的 1%～2%，这提示含有 NADPH 黄递酶的细胞的子集会左右整个中枢神经系统突触的学习过程。与上述观察相矛盾的是，NO 合酶仅位于局部环路的神经元中。斯坦福大学的 E. Shuman、D. Madison 和哥伦比亚大学的 O'Dell、Hawkins、Kandel 及 Arancio 等，已从功能上提供证据，表明海马的锥体细胞产生 NO。对功能性 NO 合酶真实的分布情况以及 NO 作为空间信号的可能作用，确切的回答尚待进一步的研究

关于脑中 NO 和空间信号的作用所出现的问题

对 LTP 的研究提示，NO 在学习和记忆方面可能是十分重要的，或者也可能是众多所需信号中另一个成员。这些信号中，任何一种对学习来说都是不够的。就 NO 作用而言，一个中心问题是空间范围，在此范围，NO 可以在正常的突触传递中发挥作用。回答这个问题需要有确切的实验证据证明哪些细胞含有具备活性的 NO 合酶，在正常突触传递时，有多少 NO 产生，其分解代谢率是多少？

一个重要的但却完全没有揭示的问题是，NO 对包含其他神经递质，如去甲肾上腺素、乙酰胆碱或肽类的突触末梢可能有何作用。如果谷氨酸能突触中产生的 NO 会影响谷氨酸的释放，那么有理由相信，这样产生的 NO 也会影响包含其他递质的突触末梢的释放，而这些递质作用的时间尺度不同，作用的机制也不同。例如，在大脑皮层和海马，这意味着谷氨酸类突触处的传递和传递的增强也可以调制邻近部位其他突触联系的效率。依这种方式，某种递质（如去甲肾上腺素）的局部释放也可以习得，取决于这些末梢与局部谷氨酸类末梢同步发放有多么频繁。

参考文献

Bredt DS, Snyder SH (1992): Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8:3－11

Gally JA, Montague PR, Reeke GN, Edelman GM (1990): The NO hypothesis: Possible effects of a short-lived rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Nat Acad Sci* (USA) 87:3547－3551

Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R (1988): Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* (London) 336:385－388

Haley JE, Wilcox GL, Chapman PL (1992): The

role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 8:211－216

Montague PR, Gally JA, Edelman GM (1991): Spatial signaling in the development and function of neural connections. *Cereb Cort l*(3):199－220

O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O (1991): Tests of the roles of two diffusible substances in LTP: Evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Nat Acad Sci* (USA) 88:11285－11289

Shuman E, Madison D (1991): A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254:1503－1506

P. Read Montague

吕　敏　译　杨雄里　校

儿童期抑郁症及其治疗

抑郁症作为一种儿童* 疾病，其特征是悲伤和无价值的情感，丧失活动的兴趣和欢乐，活动减少以及食欲、体重和睡眠的变化。这些症状可持续 1～2 星期或更长，它们对日常生活功能的冲击就构成了该病变的内涵。过去 20 年内，在理解成人抑郁症的性质、变异性亚型、家属史、临床过程、治疗和预防各方面都取得了巨大的进展。同样，过去 10～15 年内儿童和青年抑郁症的研究也有相当的进展。

历史概况

儿童期抑郁症作为一个诊断实体，其概念形成已有 50 年的演变。期间最主要的观点认为儿童不可能患有作为一种临床综合征的抑郁症。该观点假设青春期前人格结构的发育不全能阻止抑郁症的出现。本世纪 70 年代则出现了其他的观点。其中突出的观点是认为儿童可以患有抑郁症，但其核心特征(悲伤的情感、丧失日常活动的兴趣)可不甚明显。隐匿性抑郁症的概念是抑郁症可表现为其他症状(如活动过多、攻击行为、焦虑、尿床和拒绝上学)，而这些症状掩盖或代替了抑郁症的核心特征。但抑郁症的隐匿症状难于从经验上测试，该观点最后终被放弃。并且，证据的积累也说明，儿童抑郁症可根据核心特征的表现和评估作出诊断。

本世纪 70 年代末期和 80 年代初期，修订的精神病诊断标准阐明了可在婴幼儿、儿童和青年中检出的病变范围。包括抑郁症在内的某些精神障碍，可直接应用该修订标准在儿童和成人中作出诊断。一些研究显示抑郁症的诊断标准可以信赖地应用于儿童、青年和成人。

过去 10 年间，儿童期抑郁症的评估研究取得了很大进展。诊断性谈话、问题表、资料表和抑郁症的等级量表对抑郁症病例的检出和相关特征的评估大有帮助。针对儿童抑郁症及其相关特征(如悲观失望、无所作为和丧失自信)，目前已有数种检测方法。患儿、父母、教师和同龄人的测定结果常用于儿童抑郁症的评估。这类常用检测方法为儿童抑郁症资料表、儿童抑郁症量表和流行病研究中心制定的抑郁症量表。这类检测要求评判者能估价抑郁症各种症状和相关特征(如无价值的情感、躯体不适的陈诉)的表现和严重程度。一般说来，心理评估可对儿童期抑郁症的各类特征，如认知功能、同龄人关系和家庭特征作出适当的评价。此外，采纳于成人研究的某些生物学和精神生理学检测方法(如神经内分泌功能、睡眠波)，也有助于阐明儿童抑郁症的特征。

特征

症状特点　作为一种临床综合征，抑郁症可在儿童、青年和成人作出诊断，但这一事实并不意味该病变的表现必然是千篇一律的。该综合征涉及情感、认知和行为的多种表现，并在疾病的发展过程中这三方面的表现又不尽相同。大量研究结果使人惊诧：儿童、青年和成人抑郁症的核心和相关特征存在惊人的相似。目前已明确儿童和成人在生物学标记方面的相似有：抑郁发作期肾上腺皮质分泌增多和胰岛素低血糖后反应性生长激素分泌减少。在认知功能方面，抑郁症的儿童和成人均显示对于自身的消极看法，对将来持悲观失望的观点，普遍具有缺乏影响周围环境的能力(无所作为)和自尊心降低。许多人际行为，包括社会活动、非言语行为和情感表达的减少，在儿童和成人中也同样存在。

儿童和成人抑郁症之间也存在某些差别。首先，某些选择性症状儿童较成人不易出现。例如青春期前少见自杀，故其鲜有可能成为儿童抑郁症的就诊症状。此外，抑郁症可能并发的其他精神疾患(伴发病)，在疾病的发展过程中也有不同。例如儿童和成人中重型抑郁症和焦虑性障碍常合并发生，但焦虑的特殊类型则在儿童和成人之间有所不同

* 本文"儿童"一词按通用标准，为年龄 5～18 岁的青少年。在儿童与青年需要区分的场合，使用时予以注明。小于 5 岁的儿童实际上是婴幼儿，该年龄组所了解情况甚少，部分原因可能是该年龄组所采用的独特诊断和评估方法。

(如儿童的学校恐惧症和隔离性焦虑,成人的广场恐惧症和全身性焦虑症)。研究也提示儿童中的抑郁症,特别是男孩常伴有对抗社会的攻击行为。这些发现的可靠性及其在长期病程和治疗中的相关意义则是目前研究的课题。

流行率和临床过程 各家关于儿童期抑郁症流行率的估计有所不同,部分原因可能是评估方法、标准和样本的不同。美国约有2%～6%儿童(4～16岁)符合重型抑郁症的诊断标准。年龄和性别影响流行率,最近研究显示,青春期前的流行率男孩和女孩相似,但青春期后女孩比男孩有较高的流行率。抑郁症流行率和严重程度的性别差异在青春初期开始出现,至成人期则更为明显。

长期研究曾对儿童重型抑郁症的病程和预后作出评估,并有数项重要发现。其中之一为儿童中抑郁症的发作在3～4年内恢复率相对较高(>0.90)。首次发病年龄较大的儿童较首次发病年龄较小者恢复更快。性别差异也有报告,男孩的抑郁症状较女孩更为持久。现代研究证实,许多青年的轻型或重型抑郁症有慢性及复发的倾向,尽管得病后复发率较高,但轻型抑郁症的早年发作使青年以后常有更严重抑郁症复发的危险。危险程度取决于下列因素,包括家庭负荷、家庭关系(如依附、束缚)、儿童的学校和社会能力以及家庭压力。这些因素的作用还只是开始在儿童期抑郁症的研究中得到阐明。

病因 情感障碍是一组质和量均不相同的疾患,没有一个单独原因可以解释不同的功能障碍。近年来的进展是出现了其他模式或概念来指导抑郁症致病因素的研究。该模式不探求抑郁症的单一或原发病因,却注意经验的不同侧面和分析水平。许多生物(如遗传)、心理(如认知过程、人际行为)和社会环境(压力、社会支持)因素均在抑郁症人体发病中起一定作用。从成人研究制订的模式刚开始被用于与儿童的相关性研究。儿童的独特影响因素,例如与可能为抑郁症的父母或兄妹相接触,仍有待于阐明。

治疗

儿童抑郁症的治疗方法几乎都从成人的治疗措施演变而来,当前最常用的是精神药理学治疗。在该领域内,丙咪嗪经过最主要的临床实践和研究,已在重型抑郁症中证实有效。儿童抑郁症其他药物的临床试验鲜有报道。留待论述的主要问题是:儿童的治疗反应与安慰剂的关系,副反应的影响,包括这些副反应对生长发育的可能影响以及年龄、性别和情感障碍类型对药物反应的影响。成人治疗中有关这些问题的大量文献,对激发儿童治疗的研究提供了有益的指导。

迄今,极少有心理治疗研究的报道。这类治疗的主要根据是抑郁症的认知和行为概念,重点是增加活动量,发展自我控制,改善适应不良的认知。结果显示,心理治疗可使抑郁症症状得到改善。但由于研究的匮乏和缺少长期随访,尚不能就治疗效果作出明确的结论。虽然多种成人有效的治疗对儿童也有疗效,但儿童的特点提示存在其他相应的途径。儿童的特有的影响因素(如与一正在发病或长期患有抑郁症的父母共同生活)以及儿童的不同功能状况,需要家庭和学校特别加以关注。

研究的挑战

评估儿童和成人抑郁症存在几方面的挑战。首先,不同年龄的儿童陈述他们情感、认知和行为的能力可大不相同。从评估的观点上考虑,根据自身诉述的检测用于对整个年龄范围内(4～18岁)的对象检测是不切合实际的。

第二,评估儿童的临床功能障碍常主要取决于儿童和父母的陈述。研究揭示,关于儿童抑郁症,从儿童的自我诉述和父母的诉述中常可得到明显不同的信息。按照父母的判断,儿童可缩小或夸大他们的抑郁症状。这种儿童和父母判断儿童抑郁症的分岐极为微小,有时可呈零相关(随机样本范围0～0.3)。有趣的是,外界标准与两方面的信息源存在某种系统相关。例如儿童判断述及悲观失望、自杀观念和企图,而父母判断儿童抑郁症则关联到社会行为和学校功能。目前的研究是检出患儿、父母、教师和同龄人判断中的区别,并在研究和临床实践中如何将这些信息有机地结合。

最后,抑郁症患儿和易患儿童的检出仍受多方面的挑战。虽然研究人员和临床医生能够识别抑郁症,但是父母和教师却常不是如此,他们不熟悉该病变的症象或认为这些症象不值得干预。鉴定抑郁症易患儿童则更为复杂。易患儿童包括那些生活在情感障碍患者的家庭以及处于粗暴处置状态的儿童。如果易患因素的范围得以明确,预防性干预的范围亦可有所扩大。

结论

情感障碍的研究是一取得巨大进展的领域。虽然这方面的工作主要在成人范围内进行,但该范围内理论和研究的发展也加快了对儿童的研究。许多研究发现,抑郁症的发展谱系中,其核心和相关特征的类似表现可互相转换。鉴于抑郁症对许多患者而言是一个终身疾患,上述发现就可使其得到早期检

出。为确定抑郁症如何进展,同其他功能障碍如何混杂以及抑郁症如何早期治疗或根治,均需作进一步研究。

参考文献

Cantwell DP, Carlson GA, eds (1983): *Affective Disorders in Childhood and Adolescence: An Update*. New York: Spectrum

Hammen C (1991): *Depression Runs in Families: The Social Context of Risk and Resilience in Children of Depressed Mothers*. New York: Springer-Verlag

Kazdin AE (1990): Childhood depression. *J Child Psychol Psychiat* 31:121 - 160

Rutter MR, Izard CE, Read PG, eds (1986): *Depression in Young People: Developmental and Clinical Perspectives*. New York: Guilford

Trad PV (1987): *Infant and Childhood Depression: Developmental Factors*. New York: Wiley

Alan E. Kazdin
吴润冠 译 蒋雨平 校

大麻受体基因、克隆及其特征

大麻植物开花期地面部分称作 cannabis 或 marijuana,几个世纪以来一直作为药用及用以改变情感和精神状态。大麻的毒性低,可引起欣快感,导致全世界广泛使用这种植物以追求享乐。虽然一般来说大麻被认为是一种与不良习惯有关的滥用药,但是从大麻的功能如镇痛,降低食欲,减轻失眠、哮喘、恶心和呕吐,可以推导其治疗潜能。阐明大麻众多作用的机制是很困难的。大麻植物花和叶的大麻成分,包括四氢大麻酚(Δ9-tetrahydrocannabinol, Δ9THC),是高度疏水性化合物;因此,大麻诱导的作用常被认为是大麻与组成细胞质膜大部分的脂质相互作用产生的。虽然大麻的作用或许是由这样的非特异性相互作用产生的,但是一种受体介导的机制也被确立。

大麻受体属膜内在蛋白,作为第二信使转导系统部分与 G 蛋白相互作用。这种受体(G 蛋白偶联受体)的结构特征是在单个多肽亚单位存在 7 个疏水域。此外,在这类受体的大多数成员中,初级结构明显地存在有限但有特定量的一致性。这些共有的结构特征反映在这些受体基因里有相当量的保守核苷酸顺序。这些保守核苷酸提供了克隆编码许多不同 G 蛋白偶联受体基因的手段,最终发现了其中之一是大麻受体。

有关大麻受体基因的信息来源于 SKR_6 cDNA,它是基于不同种类 G 蛋白偶联受体的共同结构特征采用相应的策略而得到的。这个策略是使用寡核苷酸探查与牛 K 物质受体基因一部分互补的序列。探针序列由此衍生的这个基因部分编码牛 K 物质受体蛋白的第二个疏水域。该域含有相当数量的,在不同种类 G 蛋白偶联受体(肾上腺素能、毒蕈碱能、5-羟色胺能、多巴胺能)存在的氨基酸;因此,探针不是选择性地针对一个特定受体亚族,而是含有一个与编码这类受体许多成员的基因杂交的序列。

SKR_6 cDNA 是从大鼠大脑皮层 cDNA 文库分离到的一个克隆。通过使用 Southern 印迹技术筛选 cDNA 池,在文库内证实了多个可能的受体克隆,候选克隆是那些与寡核苷酸杂交者。通过使用低严格条件,允许探针和含有与 K 物质受体顺序相似而不同的 cDNA 杂交,就可得到编码新受体的 cDNA。一旦候选 cDNA 被证实,则有关的 cDNA 池可按序列分类,直到这些克隆作为单个克隆而被分离。对源自这些克隆的质粒 DNA,分析其适合的 cDNA 长度并确定 cDNA 内杂交部位。SKR_6 cDNA 长度为 5.7kb,其预测的蛋白质产物含有 7 个疏水域和许多在其他 G 蛋白偶联受体内共同存在的氨基酸残基。(图 1)

SKR_6 克隆明显不同于以前所有克隆到的 G 蛋白偶联受体,且它的氨基酸序列一点也不近似于某一受体。因此,SKR_6 受体的特性不能从它与任何一种特定受体或受体家族的相似性中推测。为得到有关 SKR_6 受体特性的线索和它的配基,我们确定了 SKR_6 基因活跃的组织。从不同的外周组织和细胞系中分离出 RNA,使用和 SKR_6 受体 RNA 特异杂交的探针,用 Northern 印迹法进行筛选。通过原位杂交技术,使用同样探针在大鼠脑切片上确定中枢神经系统中 SKR_6 基因的表达。虽然外周组织的 RNA 进行 Northern 印迹法分析几乎未得到任何信息,但在大鼠脑中,可观察到 SKR_6 RNA 明显且独特的区域性定位形式。此克隆的 RNA 在大脑皮层、尾状核、海马和小脑相当丰富,这些结果至少提示 SKR_6 受体在许多脑系统中具重要作用。

从几个细胞系得到的 RNA 进行 Northern 印迹法分析得到了一个启发,即 SKR_6 克隆编码一个大麻受体。 从 N18 TG-2 成神经细胞瘤和 NG108-15

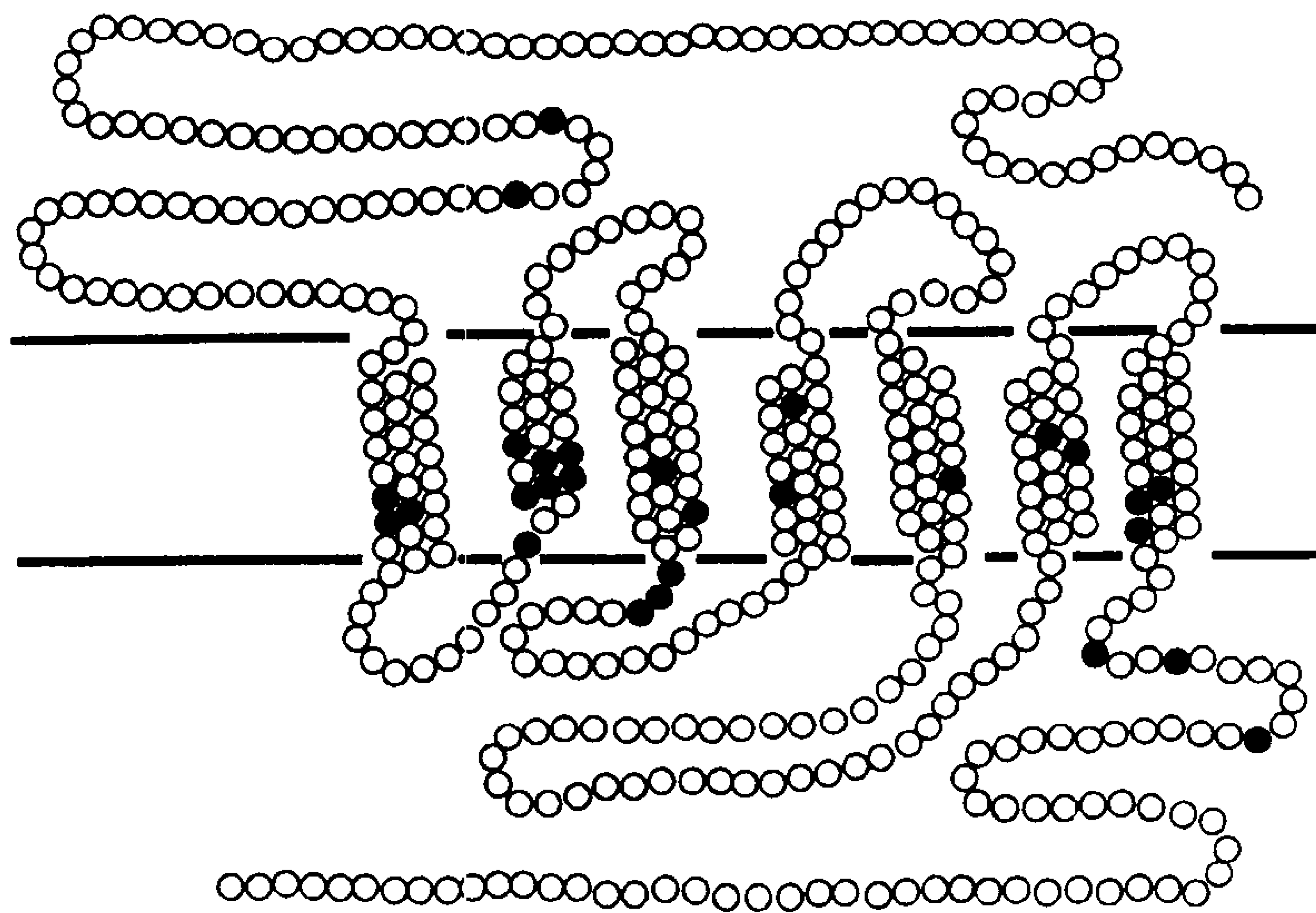


图 1 SKR 蛋白产物预测结构特征。

○代表单个氨基酸残基，这样排列以显示 7 个疏水域。这些域位于质膜内(分界以阴影线表示)，因此，蛋白质定位在细胞表面。⊛表示此蛋白潜在的 *N*-糖基化部位。●指在G蛋白偶联受体其他成员共同存在的氨基酸残基。

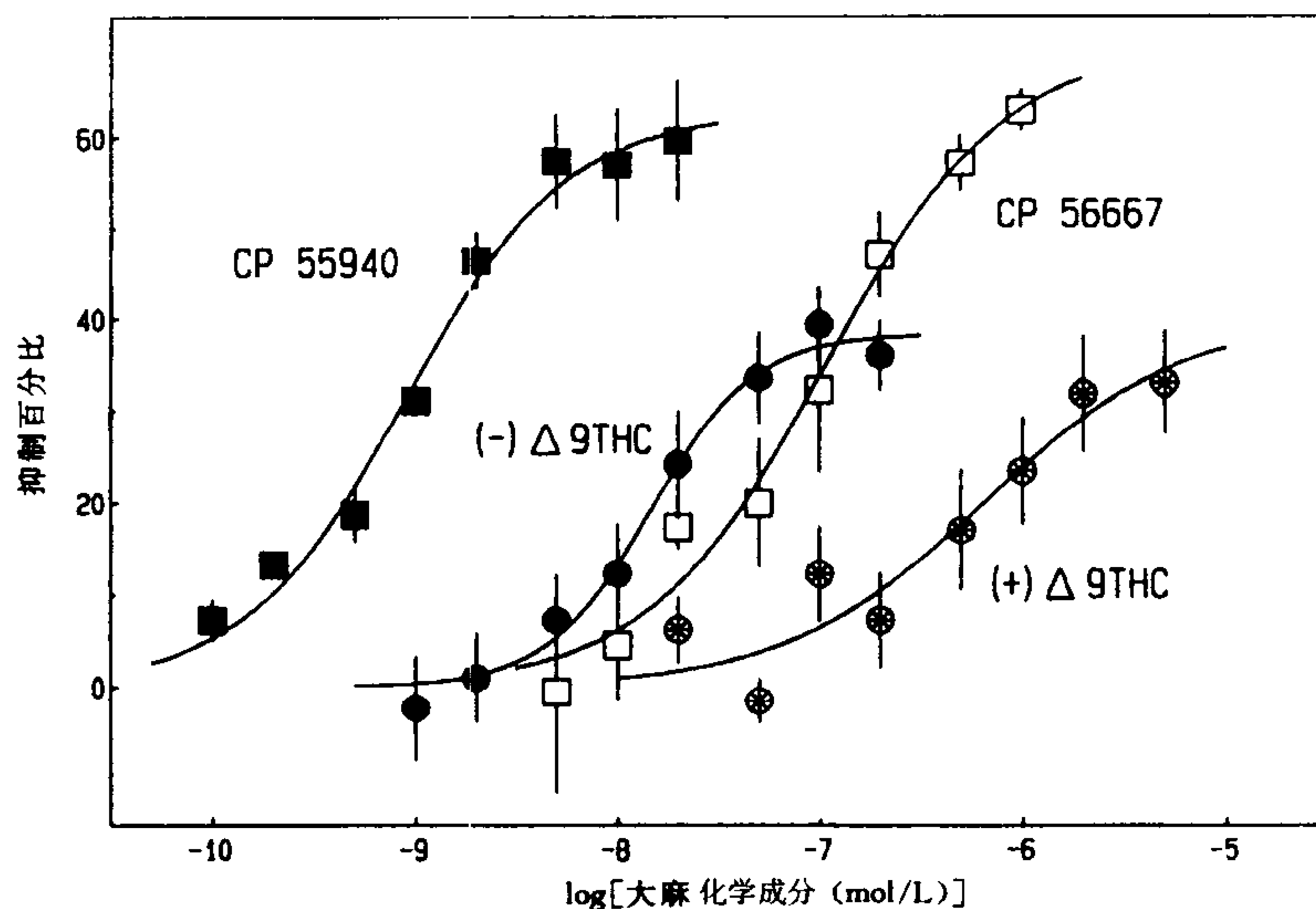


图 2 在转染 SKR_6 cDNA 细胞中，大麻诱导抑制 cAMP 产生，数据代表抑制 forskolin 刺激 cAMP 产生的平均百分比 ± SEM。

成神经细胞——神经胶质瘤细胞分离出的 RNA 得到一个杂交带(～6kb)，提示在已知含大麻受体的两个细胞系 SKR_6 基因是活跃的。随后，就大鼠脑对 SKR_6RNA 定位形式和大麻受体放射自显影图谱进行比较，在许多情况下，SKR_6RNA 存在于大麻结合部位同样的区域。在整个大脑，大麻受体和 SKR_6RNA 分布性普遍相似与 SKR_6 蛋白产物是大麻受体的可能性是相一致的。随后，大麻化合物作为 SKR_6 克隆的配基被测试。

在 N18TG-2 和 NG108-15 细胞，天然产生的大麻受体介导大麻诱导抑制腺苷酸环化酶活性，导致 cAMP 含量减少。在转染 SKR_6 cDNA 的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞，对 Δ9THC 或 CP55940(一种合成的强有力的非经典大麻类似物，图 2)起反应，cAMP 含量以剂量依赖和立体选择的方式减少。此大麻诱导的作用在未转染 CHO 细胞或表达其他 G 蛋白偶联受体的 CHO 细胞未观察到。再者，在 CHO 细胞系，克隆的受体似乎也与适合的 G 蛋白偶联，因为

在霍乱毒素预处理的细胞,对 cAMP 产生的影响被完全阻断。因此,SKR_6 cDNA 编码一种对大麻起反应的蛋白质。这种反应方式与神经细胞系中发现的大麻受体的方式是一致的。

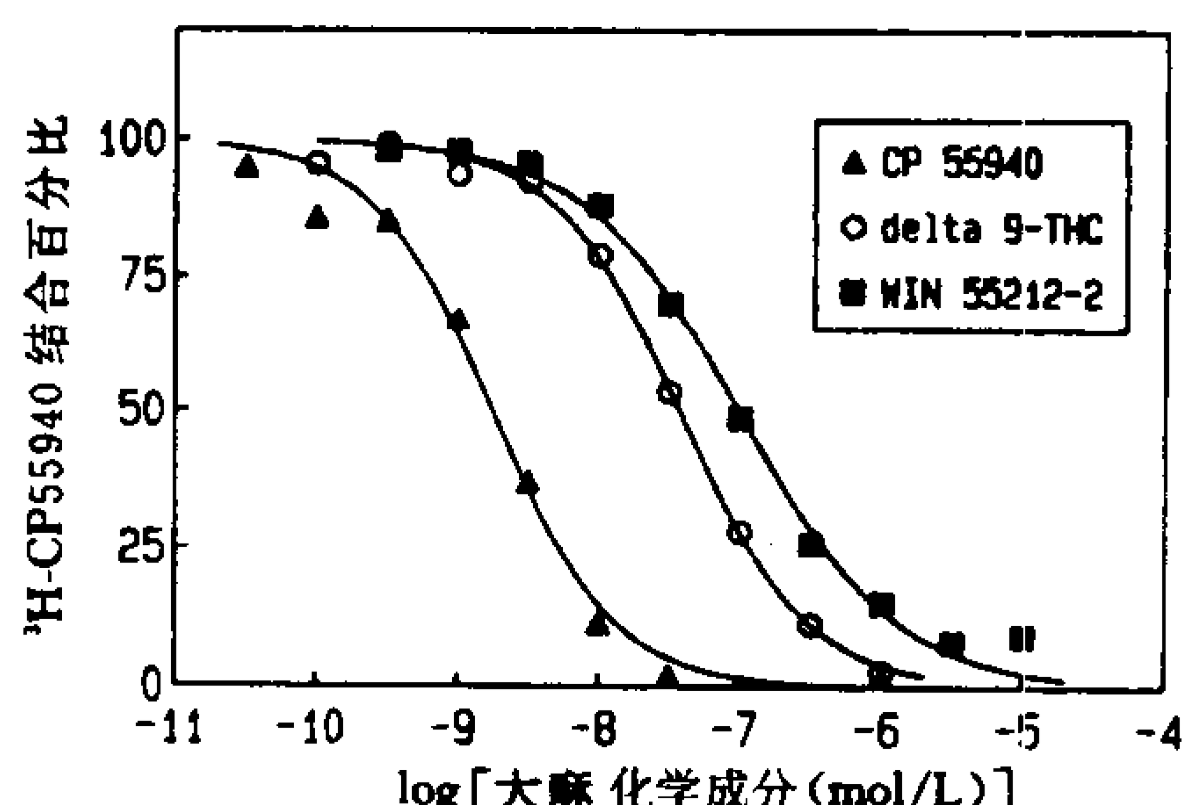


图 3　合成的(CP55940 和 WIN55212-2)和天然产生的(Δ9THC)大麻化学成分与³HCP 55940 竞争,结合到从表达人大麻受体基因克隆的小鼠 L 细胞中制备的质膜粗制物。

尽管起初克隆和描述大麻受体是用大鼠 cDNA 完成的,人的相应基因也已被克隆和表达。人的基因编码一种与大鼠大麻受体极相似的蛋白质,大于 97% 的氨基酸残基在这两个物种的受体间一致。感染此克隆基因的细胞中,人的受体也介导大麻诱导的 cAMP 减少。配基反应的特异性提示这个受体可能与人类体验到的大麻中毒的心理效应有关。另外,³HCP55940,一种特异结合到脑组织的大麻受体的配基,从转染细胞制备的膜中可显示出其可饱和特异性的结合。这种与克隆受体的结合可与 Δ9THC 及另一大麻类似物 WIN55212－2(图 3)竞争,且进一步证实这种克隆受体与脑组织中天然表达的大麻受体是一样的。

大麻受体基因的克隆和特性为受体介导的大麻作用机制提供了结论性证据。蛋白质预测的结构特征进一步使大麻受体可归入 G 蛋白偶联受体一类。这些资料和克隆的材料本身将促进研究工作,提高我们对受体生化及接触大麻和(或)大麻的化学成分产生后果的了解。与其他经典神经递质和激素的受体一样,大麻受体应存在内源性配基。尽管该配基的特性还不清楚,但大麻受体主要在脑组织中的定位,提示这种配基影响多种脑功能,包括感觉、认识、"边缘"运动和自主神经系统。这种受体病理和生理意义的确定将加深我们对中枢神经系统的了解,未知的内源性配基将继续吸引着科学家,直到发现为止。

模拟或颉颃天然激动剂作用的特定药物的发展,应是继大麻受体特性研究之后的另一项工作。尽管历史记载过大麻的医学用途,但目前大麻类似物治疗的用途是很有限的。大麻认可的适应证包括减轻与癌症化疗有关的恶心和呕吐或刺激 HIV 感染患者食欲。到目前为止,大麻化学成分有益的治疗作用还没有成功地与其心理效应区别开来。看来,只有找到一种方法限制其进入中枢神经系统,大麻类似物才能实现它们的治疗潜能。

参考文献

Gérard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1991): Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 279:129－134

Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, deCosta BR. Rice KC (1991): Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J Neurosci* 11:563－583

Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA, Melvin LS, Johnson MR, Herkenham M (1990): The cannabinoid receptor: Biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci* 13:420－423

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990): Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561－564

Lisa A. Matsuda

邱　俭　译　陈宜张　校

小脑,信使分子

与脑的大部分区域相比,小脑的一个显著特征是其细胞组成和解剖学组构的简单性(图 1)。实质上,在小脑皮层中存在两种主要的神经元(颗粒细胞和浦肯野细胞)以及三种抑制性中间神经元;其结构中有两个主要的输入(攀缘和苔状纤维),仅有单一的输出(浦肯野细胞轴突)。这种简单性,以及小脑的细胞和神经回路整齐组织为清晰的层面这样的事实,使得这一区域成为一个对实验科学家和理论家来说极具吸引力的领地。有一段时间,小脑被认为是一类对输入信号进行简单计算进而产生一个输出

信号的神经元机器。从某些方面来说这基本上是正确的,但现在我们正开始明白神经元之间的通讯要复杂得多,并且显示比以前所想象的更多的亚层次。这一新的认识的核心是关于神经元相互间传递信号的方式、实现这一功能的化学物质的类型,以及神经元运用信息的不同方法的更为精细的知识。

小脑突触中的谷氨酸和 GABA 受体

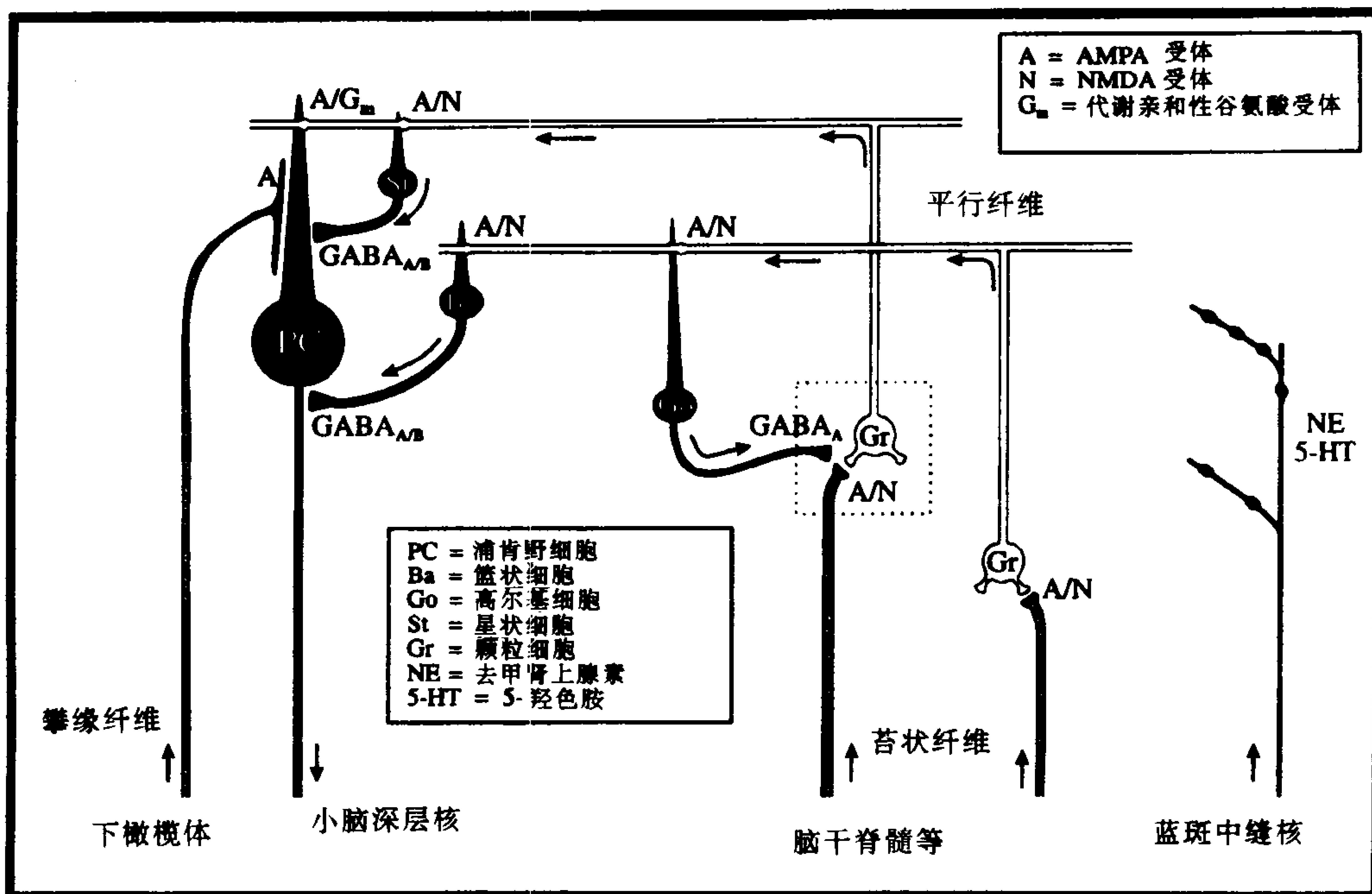


图 1 小脑皮层的示意图,已指出一些在不同突触处被激活的谷氨酸和 GABA 受体亚型。功能为抑制性的神经元显示为黑色,兴奋性纤维和神经元以点画状或空心状表示。

神经递质

最初的信号是在一高度局限的区域——突触间隙中传递的。神经递质的释放处于严格的控制下,而其从突触向周围扩散则被向突触前末端和胶质细胞的有效转运机制所防止。突触后神经元作出反应的方式则由神经递质可与之结合并激活的受体蛋白的特定组合所决定。与在整个中枢神经系统中的情况相一致,在脑兴奋性突触中使用的递质是谷氨酸,而相对应的抑制性通路中则是 GABA(γ-氨基丁酸)。

通过离子亲和性受体的快速信号转递 相对于基于神经肌肉接头的早期观点,现在已经清楚,单一的递质是通过受体的一种常令人迷惑的阵列而起作用的。最快的效应是通过"离子亲和性"受体介导的,它有一个离子通道作为其蛋白质结构的一部分。递质与某一特殊识别位点的结合改变了蛋白质的形状而使离子通道开放。随着不同类离子可以通过这一通道,细胞变得更为兴奋或者较少兴奋。

谷氨酸作用于至少两大类离子亲和性受体,即所谓的 AMPA(α-氨基-3-羟基-异恶唑丙酸)受体和 NMDA(*N*-甲基-*D*-天冬氨酸)受体,这是根据选择性激动剂来命名的。从苔状纤维释放之后,谷氨酸作用于颗粒细胞上的 AMPA 和 NMDA 受体;相反,在由攀缘纤维和颗粒细胞轴突(平行纤维)与浦肯野细胞组成的突触上却缺少 NMDA 受体。激活 AMPA 受体引起一很快速的内向钠电流,在约 1ms 之内达到峰值;因为谷氨酸从这些受体上解离非常快并转而消失,此电流也是瞬态性的,只持续数毫秒。因而 AMPA 受体能使从苔状纤维到颗粒细胞以及从平行和攀缘纤维到浦肯野细胞之间的信号转递具有极快的速度。

尽管在平行纤维和攀缘纤维与浦肯野细胞的突触上的 AMPA 受体似乎是相同的,这些神经元的行为却因激活途径的不同而有显著的不同。这是由于连接的解剖学特性。浦肯野细胞具有一个巨大而又复杂的树突丛,向每个神经元提供输入的单根攀缘纤维激活散布于这个树突丛上很大一个区域突触处的 AMPA 受体。接着发生在树突上的去极化使一

些特殊类型的电压敏感性钙通道的开放,引起继发去极化电位,以及相伴的树突胞浆内钙离子水平的升高。因此攀缘纤维的输入不仅非常强,而且其效应持续几十毫秒,此外,所伴随着的 Ca^{2+} 信号本身也可能是不同脑内机制的一个重要激活者。相反,每一个浦肯野细胞都有大量的平行纤维(最高达200 000)且突触位于远端树突嵴上,因而单根纤维对于神经元的总的放电速率来说,仅有很小的且高度局限的作用。

在苔状纤维与颗粒细胞间以及平行纤维与抑制性中间神经元(篮状、星状和高尔基细胞)之间的突触上,NMDA 受体显著地得到表达。在三个主要的方面它们与 AMPA 受体不同。第一,有关的离子通道的电导依赖于膜电位,因此在正常静息膜电位下,只有很小的电流流过。这是由于细胞外 Mg^{2+} 对通道的阻断。在去极化时,Mg^{2+} 对通道的阻塞作用减小,离子电导升高,在约 -40mV 时达到极大值。第二,通道开放非常缓慢,需要 10ms 左右才能达到峰电流;可是,由于谷氨酸只是缓慢地从 NMDA 受体解离(由于它们间结合具有高亲和力),通道可继续开放数百毫秒。第三,NMDA 受体通道对 Ca^{2+} 具有高度有效的通透性。鉴于这些性质中的第一点,NMDA 受体并不很多参与低频突触传递,但在高频传递期间,持续去极化,NMDA 电流的累积,以及(可能的)抑制疲劳综合起来,使 NMDA 受体系统进入运转。结果得到的电变化也许将是重要的,但与之伴随的 Ca^{2+} 内流以及第二信使系统的动员可能更为重要。

快速突触抑制是通过离子亲和性 GABA 受体(或 $GABA_A$ 受体)介导的。这里的通道可通透 Cl^-,其效应是降低膜电阻(使兴奋性电流不易去极化),并使膜超极化,时间持续几十毫秒。在小脑回路中,GABA 受体介导的抑制效应在几个不同水平上运转(图 1)。篮状细胞对浦肯野细胞的放电抑制特别强有力。这里讨论的突触数量较大,且靠近产生动作电位的神经元初始段。相反,星状细胞在树突丛中起作用,在那里它们参与信号的局部整合。高尔基细胞则产生对颗粒细胞树突的前馈和反馈抑制型信号。高尔基细胞的一个有趣的特征是,它们中的许多不仅释放 GABA,而且释放甘氨酸。然而颗粒细胞却不表达传统的甘氨酸受体。可是,大量 NMDA 受体的存在意味着甘氨酸是 NMDA 受体上的协同激动剂,且可能对那些受体行使功能至关重要。高尔基细胞因此可能有双重作用,既抑制兴奋又调节 NMDA 受体的激活。为了进一步了解高尔基细胞的工作,关键的是确定这两个表面上看来功能相竞争的信使释放的精细途径,以及它们对颗粒细胞作用的动力学特性。

通过代谢亲和性受体的慢信号 谷氨酸和 GABA 也作用于“代谢亲和性受体”,这些受体并不直接偶联于离子通道,而与 G 蛋白偶联并转而调节细胞内酶解产生的第二信使的活性。人们可以想象随之发生的有许多事件,单就电生理方面,反应就可持续数秒。对于谷氨酸,代谢亲和性受体(mGluRs)的家族仍在日益增加;已知其中一个与磷酸酶 C 的激活相偶联,后者可产生两个产物,1,4,5-三磷酸肌醇和二酰基甘油。前者促进 Ca^{2+} 从胞内钙库释放,后者激活蛋白激酶 C,它又可以磷酸化许多不同的蛋白质,并因此改变它们的性质。Ca^{2+} 本身也可以激活许多酶,并影响离子通道。这一受体,即 mGluR1,高度集中于浦肯野细胞,在那里有许多与这一通路相关联的其他的一些酶。我们所观察到的平行纤维的重复激活之后出现的一个很慢的去极化波也许与之有关。另一个代谢亲和性谷氨酸受体 mGluR2,见于高尔基体和颗粒细胞,这一受体介导另一胞内信使 cAMP 水平的下降。

GABA 也作用于其本身的代谢亲和性受体,即 $GABA_B$ 受体,它们在小脑的分子层尤其丰富,在那里分布有浦肯野树突和平行纤维末梢。在浦肯野细胞,$GABA_B$ 受体的激活引起一个慢的超极化,这在年轻动物体内特别明显。另外也存在突触前 $GABA_B$ 受体,它们的激活导致抑制性递质在平行纤维(也可能还有其他)末梢递质的释放。

另一些递质,包括去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺,也在小脑中起作用。它们可能通过与第二信使的级联反应相互作用来调制快速传递。

一氧化氮

一氧化氮(NO)是最近发现的一个信使分子,它以一种很不寻常的方式工作。NO 虽然异常简单,但却是由一个复杂的、多功能的且依赖于 Ca^{2+} 的 NO 合酶(NOS)生成的。NOS 作用于 *L*-精氨酸的胍基,产生 *L*-羟基精氨酸,随后生成 NO 和 *L*-瓜氨酸(图 2a)。NOS 的一个主要存在部位是在小脑颗粒细胞中,其激活最为肯定的刺激是 NMDA 受体诱导的 Ca^{2+} 内流。另外,NOS 可能存在于突触前,并在动作电位依赖的 Ca^{2+} 内流之后生成。这后一作用模式的可能位点是在攀缘纤维和平行纤维之中。

不同于其他的第二信使,NO 是脂溶性气体,因而像二氧化碳和氧一样,它可以非常快速地扩散,通过细胞膜作用于邻近的细胞。诚然,这是其在脑(和

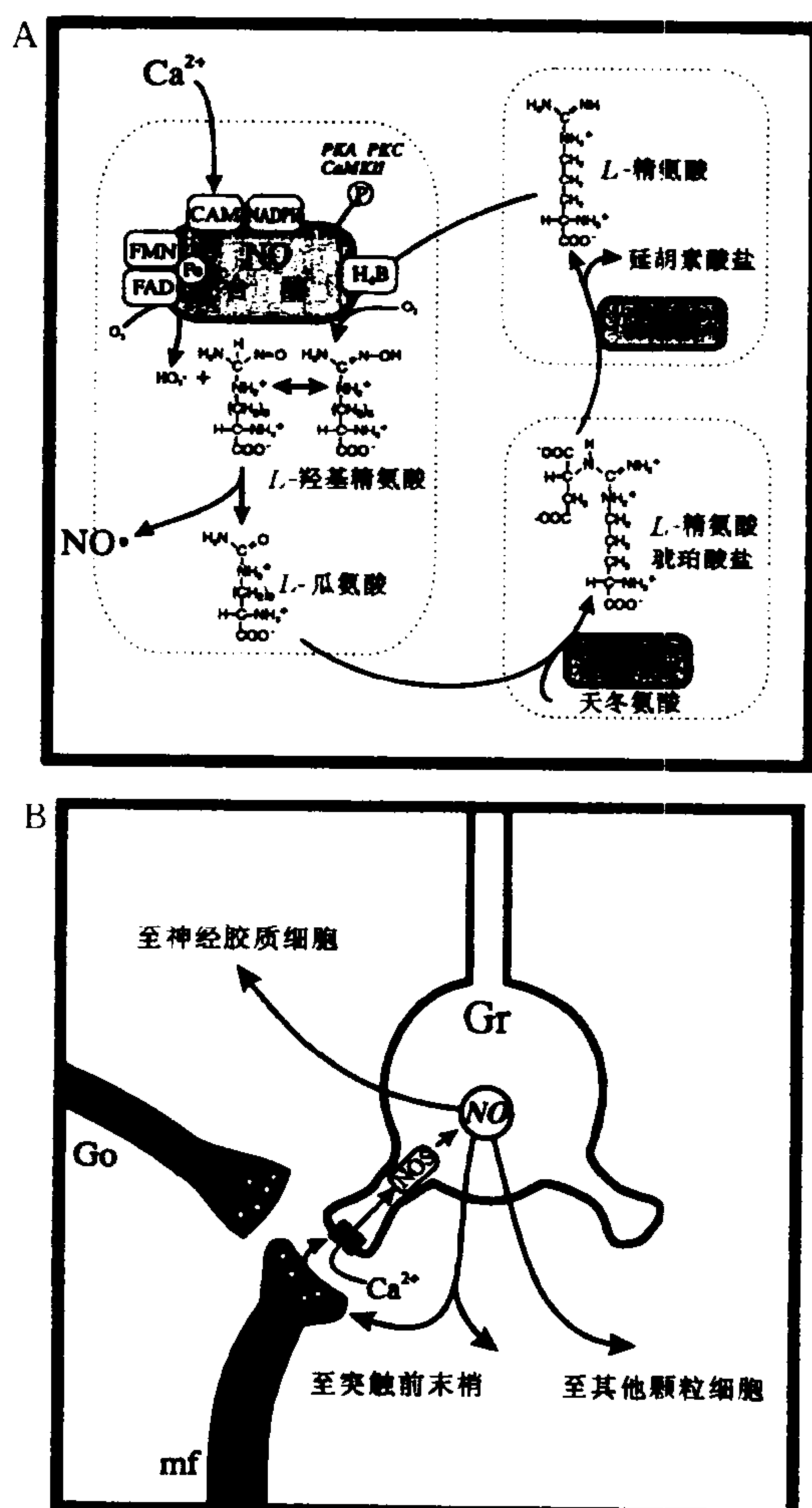


图 2 (A) 小脑 NO 合酶生成 NO 以及 L-瓜氨酸,再环化成为 NO 的前体 L-精氨酸的简化的反应机制。NO 合酶需要分子氧和其他多种协同因子,包括钙调蛋白(CAM)、NADPH、黄素单核苷酸(FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和四氢生物蝶呤(H_4B)。此酶含有铁(Fe),可在不同部位被蛋白激酶 A(PKA)、蛋白激酶 C(PKC)和 Ca^{2+},或钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II(AMK II)所磷酸化(P)。一些证据提示,精氨酸环的三个主要组分位于不同的细胞,用点线框表示。(B) 苔状纤维(mf)和颗粒细胞(Gr)之间谷氨酸能突触处 NO 的生成和所产生胞内信号的示意图:见图 1 中方框内区域;Gr = 高尔基细胞轴突,激活 NO 合酶所需的 Ca^{2+} 的主要途径是颗粒细胞树突上的 NMDA 受体。在它形成之后,NO 自由地扩散至邻近的细胞单元中。

其他器官)中作用的主要方式。相异于其他神经递质作用的点对点方式,NO 可能在一个三维(10μm 直径)范围内施加其影响。在这一范围当中,靶位可能是突触前神经末梢,突触后神经元甚至是非神经细胞(图 2B)。由于 NO 的高反应性,它可能有数种作用,但其中已经确定的是激活环 GMP 合成酶,可溶性的鸟苷酸环化酶。环 GMP 随即具有数种作用,包括激活离子通道、蛋白激酶,以及调节环 AMP 水平的各种酶。

突触强度的长时程改变:突触可塑性

对学习和记忆进行还原论探讨的主要观点来自 Donald Hebb,即突触传递的强度是可修饰的,向这一特性的转化构成了神经系统适应或者按经验学习能力的基础。小脑被认为部分参与了某种形式的运动学习,在小脑中,关键的可修饰突触之一被认为就是那些存在于平行纤维和浦肯野细胞之间的突触。这些突触是否会持久地被修饰,依赖于其他输入,即攀缘纤维。当有平行纤维单独被刺激时,突触在短时间内(最多 30min)会增强,但如果同时刺激攀缘纤维,平行纤维的效应则会选择性地降低,其效应持续数小时或更长,称为长时程压抑(LTD)。LTD 似乎是 AMPA 受体敏感性丧失的结果,但对其中的机制知之甚少,NO 和代谢亲和性谷氨酸受体均参与其中。

参考文献

Collingridge GL, Lester RAJ (1989): Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev* 40:143 - 210

Garthwaite J (1991): Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci* 14:60 - 67

Ito M (1984): *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press

Ito M (1989): Long term depression. *Ann Rev Neurosci* 12:85 - 102

Andrew M. Batchelor, John Garthwaite
陆丽芳 译 杨雄里 校

中枢神经系统中的前列腺素:花生四烯酸

自 1929 年 George 和 Mildred 开拓性研究工作以来,已经知道 n-6 家族的某些多不饱和脂肪酸,

尤其是亚油酸[(*Z*, *Z*)-9, 12 - 十八碳二烯酸]和花生四烯酸[(*Z*, *Z*, *Z*, *Z*)-5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸],是哺乳类食物的必需成分。几年后,瑞典的 von Euler 和英国的 Goldblatt 报告,在人精液和绵羊及山羊精囊的脂提取物中有一种刺激平滑肌收缩的成分,von Euler 称之为前列腺素(prostaglandin)。过了 30 年,前列腺素的化学结构才被确定,斯德哥尔摩卡洛琳研究所的 Bergström、Samuelsson 及其同事确立了花生四烯酸和前列腺素间的代谢途径。在这 30 年里,由于这些重要发现,发现了许多有说服力的具重要生物学作用的花生四烯酸代谢物。对于正常的脑生长发育、突触功能和髓鞘形成需要食物必需脂肪酸虽已众所周知,但是,仅在过去的 10 年,才发现花生四烯酸代谢物重要地参与突触受体信号转导途径、离子通道活性和神经递质释放的调制。

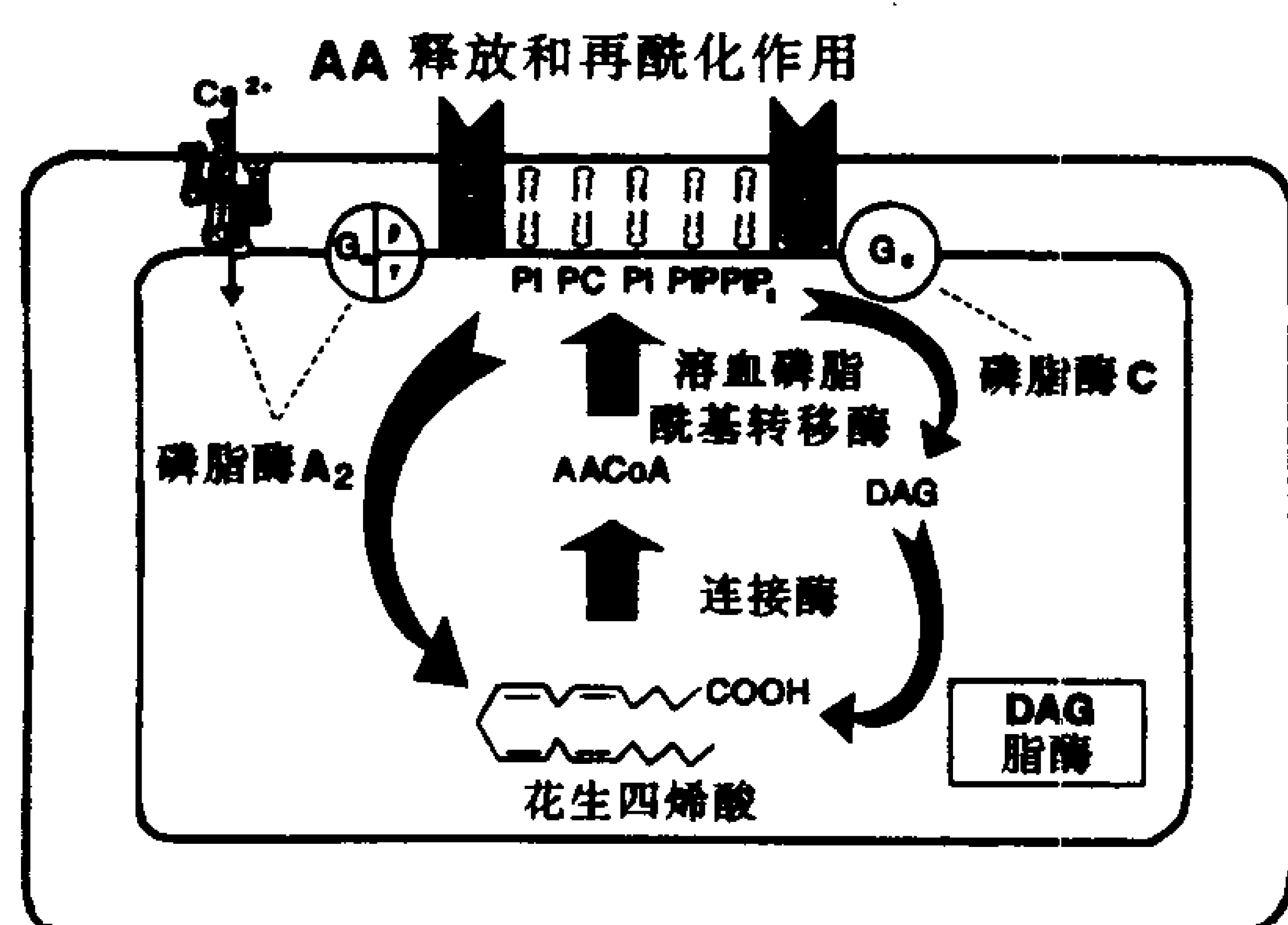


图 1　受体介导酯化花生四烯酸从磷脂释放以及再酰化机制的途径。主要的途径由磷酯酶 A_2 (PLA_2)控制,其次的由形成二酰基甘油的磷脂酶 C(PLC)控制。酰化途径包括两个步骤,花生四烯酸-辅酶 A 合成酶(AACoA)和溶血磷脂酰基转移酶(LAT),使溶血磷脂和花生四烯酸辅酶 A 结合成磷脂。

脑尤其富含甘油骨架 2-位碳的花生四烯酸盐酯化磷脂种类。脑中游离花生四烯酸浓度维持在很低的水平,处于基础状态,这是由于花生四烯酸-辅酶 A 合成酶和花生四烯酸-辅酶 A 转移酶的活性,由于它们催化脂肪酸再酰化为膜磷脂。磷脂的释放一般被认为是前列腺素和其他氧合代谢物形成的限速步骤。受体介导游离花生四烯酸的产生既可通过 G 蛋白介导,也可通过钙依赖的磷脂酶激活。在中枢神经系统中,已证实花生四烯酸盐释放的两条主要途径,一条由磷脂酶 A_2 控制,另一条涉及磷脂酶 C-二酰基甘油脂酶途径,此反应用磷酸肌醇作为花生四烯酸的来源,然而以前一条途径为主。

当用化学、电或免疫刺激细胞(包括神经元)时,通过 Ca^{2+} 依赖的胞液磷脂酶 A_2($cPLA_2$)作用,花生四烯酸优先从膜磷脂库里释放。产生胞内钙释放的生理刺激引起 $cPLA_2$ 移位到质膜,强烈刺激其活性。最近,分子克隆和表达研究提示 $cPLA_2$ 与蛋白激酶 C 同工型及肺表面活性脂蛋白有显著相似性。哺乳类花生四烯酸释放后通过三种主要的酶促途径被代谢:(1) 环加氧酶或前列腺素 G/H 合成酶,形成前列腺素和血栓素;(2) 脂加氧酶,形成白三烯、Lipoxins 和其他特异的氢过氧花生四烯酸;(3) 细胞色素 P-450 单加氧酶(环加氧酶)活性,形成环氧二十碳三烯酸。花生四烯酸的这些氧化代谢产物总称为类花生酸(eicosanoids),当释放到细胞外,功能上具局部自体有效物质作用,当对特定受体刺激反应时起胞内产生的第二信使的作用。

哺乳类脑中主要的前列腺素是 PGD_2、PGE_2 和 $PGF_{2}\alpha$。前列腺素 D_2 合成酶(前列腺素-H_2D-异构酶)是一种不依赖谷胱甘肽的膜内在蛋白酶。最近有关分离到编码此酶 cDNA 的报告显示,从推断的氨基酸序列来看,该酶是 Lipocalin 超家族的一个成员,这个超家族包含分泌分子转运体。越来越多证据显示,在下丘脑视前区,PGD_2 起诱导催眠剂的功能作用。PGD_2 也诱导退热和抑制黄体生成素释放。前列腺素 E_2 合成酶(前列腺素-H_2E-异构酶)是一种谷胱甘肽 S-转移酶的阴离子形式。在视前区/下丘脑前部,PGE_2 是诱导觉醒和发热的内源性化合物(尤其是在全身的致热原和细胞因子白介素-1 反应中),它也参与多巴胺介导的黄体生成素释放。因此,在下丘脑,这两种前列腺素参与睡眠-觉醒周期、体温和下丘脑-垂体功能的调节。在脑中,前列腺素 $F_2\alpha$ 功能仍不清楚。克隆研究提示前列腺素-H_2PGF 合成酶是像 $PGD_2$11-酮还原酶一样的酶,与人肝脏醛还原酶和晶体蛋白出乎意料地同源。

现在越来越重视自主神经传递中前列腺素的相互作用。支持和反对 PGE_2 抑制交感神经终末去甲肾上腺素胞吐释放的论点皆有证据。PGE_2 抑制脑薄片的去甲肾上腺素释放,而在另一方面,它可促进突触体的释放。在脑和肾上腺髓质已证实 PGE_2 受体亚型存在,且发现与 G 蛋白偶联。

在脑存在少量由花生四烯酸通过 5-脂加氧酶途径合成的肽——白三烯类(LTC_4, LTD_4 和 LTE_4)及 LTB_4,但它们的细胞来源仍不清楚。它们在体内的作用与神经元兴奋性的控制及神经内分泌功能有关。这些化合物在炎症过程和对损伤反应变化的致病作用较为肯定。已知血小板激活因子可增加脑脊

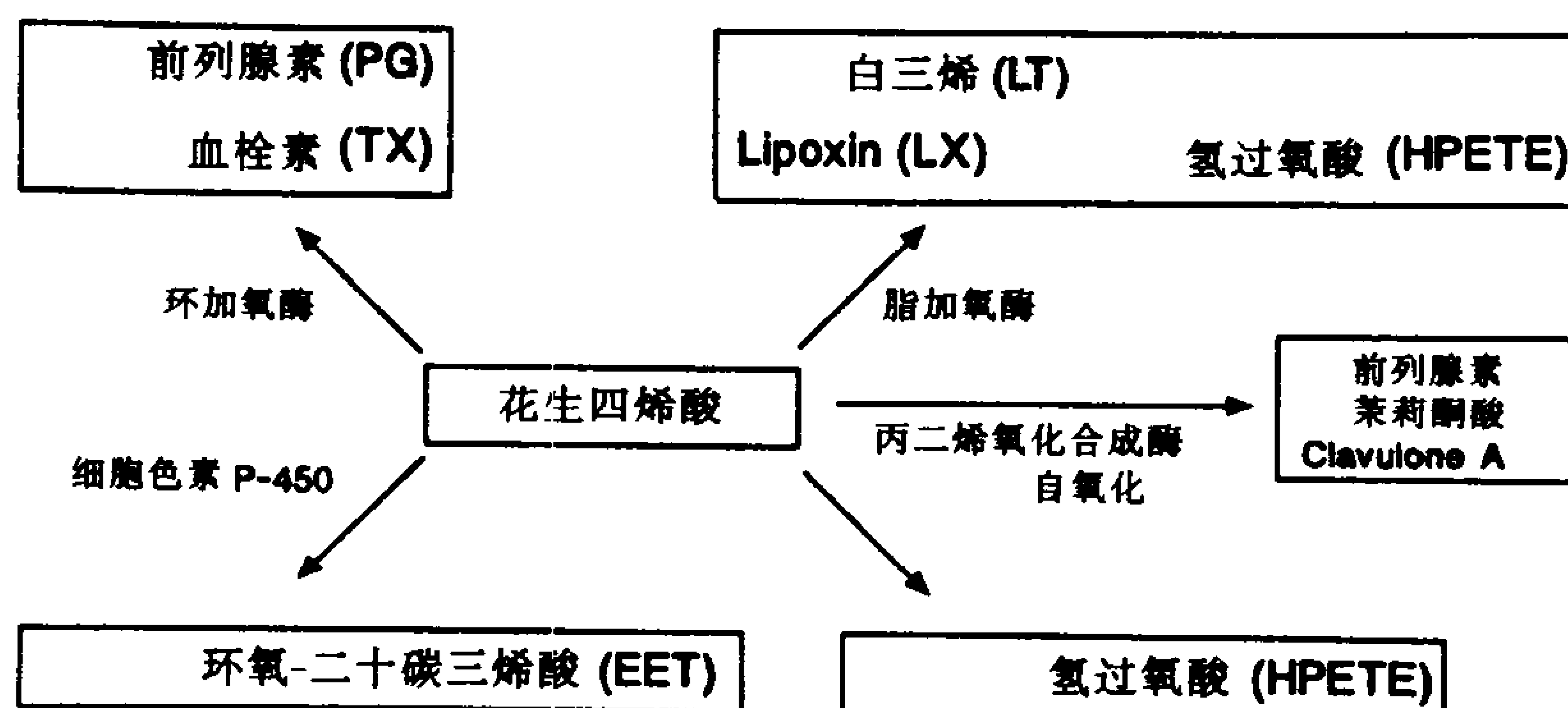


图 2 花生四烯酸联级。花生四烯酸通过环加氧酶酶促转变为前列腺素和血栓素;由脂加氧酶转变为白三烯、Lipoxins 和氢过氧酸,由细胞色素 P-450 转变为环氧衍生物。在植物和低等生物,丙二烯氧化合成酶能酶促形成前列腺素及其他化合物。通过非酶促的自身氧化,形成不同的氢过氧酸异构体。

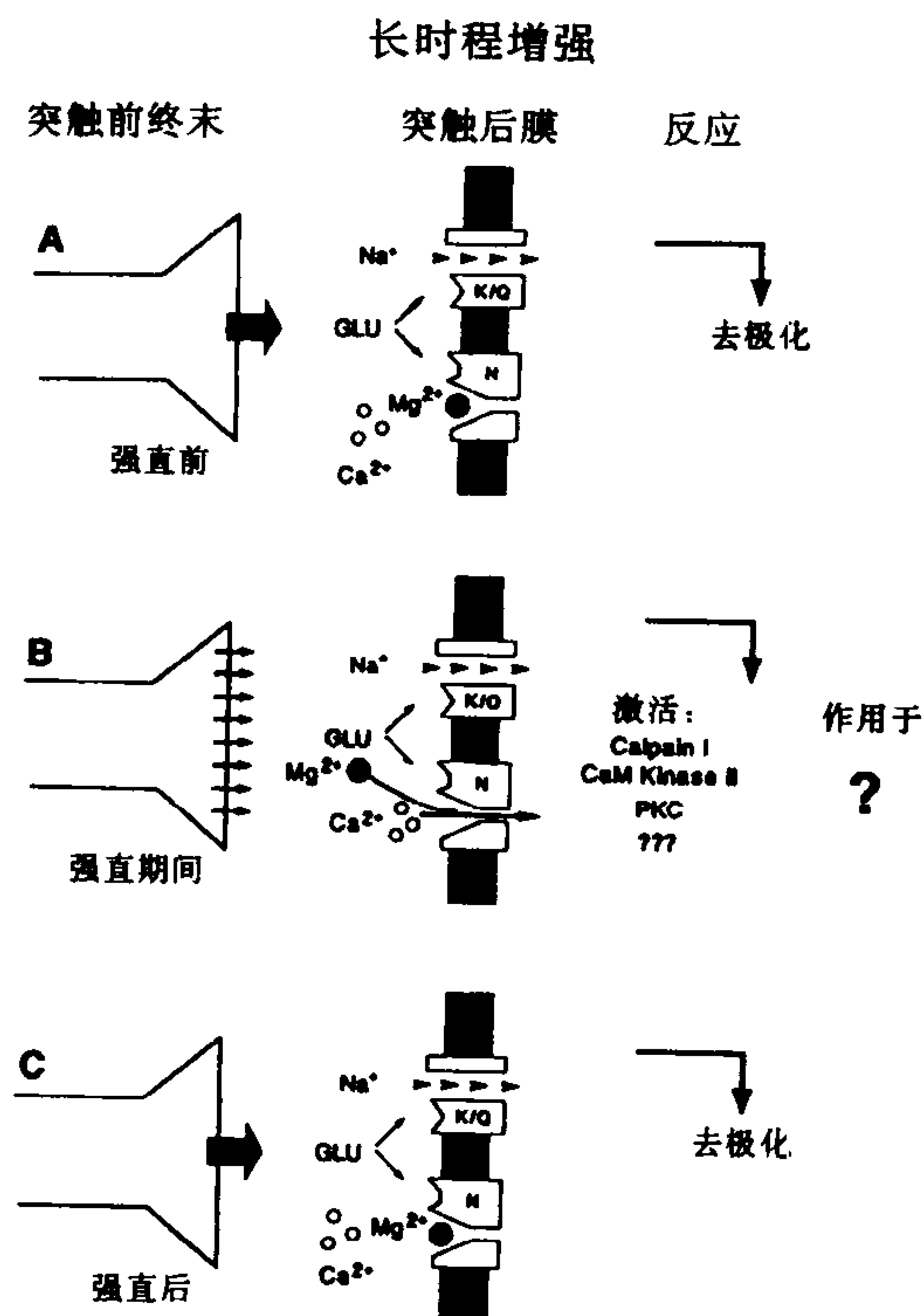


图 3 导致长时程增强(LTP)的三个步骤。(A)LTP 诱导前,正常的传递期间,刺激传入纤维导致突触后膜去极化,绝大部分是由于兴奋性神经递质谷氨酸盐激活海人藻酸盐/使君子酸盐型受体。(B)一系列重复的高频刺激或强直施加于传入纤维,将引起大量谷氨酸盐释放到突触间隙,反过来诱导突触后膜持续去极化。由此移去正常情况下阻断 NMDA 受体激活的 Mg^{2+} 谷氨酸盐结合到受体导致 Ca^{2+} 通过与受体有关的通道而内流。然而,始动 Ca^{2+} 依赖过程的联级,这些过程许多仍未阐明。(C)最后,强直后某个时间对给予纤维正常刺激,突触后膜得到一较大的去极化。在体内诱导后, 这个现象的主要特征是增强作用可持续数小时、数天、甚至数星期。

液白三烯含量。

无脊椎动物和哺乳动物神经系统有一活跃的 12-脂加氧酶,它催化花生四烯酸转变为一种反应中间产物——12-氢过氧花生四烯酸(12-S-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 12-HPETE)。这种中间产物至少可通过六种不同途径被进一步代谢。假如不是因为在海洋软体动物海兔(*Aplysia californica*)机械感觉神经元中发现这些化合物的一些显著特性,神经科学家几乎对此无丝毫兴趣。在这些神经元中,花生四烯酸的 12-脂加氧酶代谢物起第二信使作用,可能也参与局部细胞群间的通讯。在海兔感觉神经元,5-羟色胺和软体动物的四肽,即 FMPF 酰胺,分别关闭和开放一个特定亚类的钾离子通道,称为 K^+S(这是因为 5-羟色胺可使此类通道失活)。用膜片钳研究显示 12-HPETE 可模拟开放 K^+ S 通道。再者,此代谢物可发挥双相作用,先引起快速的去极化,然后产生缓慢的超极化。快速去极化似乎是由 12-HPETE 的 12-酮代谢物介导,而缓慢的超极化是由于细胞色素 P-450 代谢过程产生 11,12 环氧代谢物 hepoxilin A_3 的活性。所有这些代谢物在海兔神经组织中都可产生。更有趣的是 12-HPETE 是 Ca^{2+}/钙调蛋白依赖蛋白激酶的强有力抑制剂,这个激酶可催化哺乳类神经终末突触蛋白-1 磷酸化。因此,12-脂加氧酶代谢物也可调节神经递质释放和调制突触强度。此外,钾电流可通过花生四烯酸和它们的脂加氧酶代谢物调制,如在心房肌细胞中 G 蛋白门控的毒蕈碱 K^+ 通道和平滑肌中相似的通道。

1973 年 Bliss 和 Lϕmo 首次描述脊椎动物神经系统海马中突触传递长时程增强(LTP)。简而言之,LTP 可定义为持续的突触效率的提高,常由谷氨酸兴奋途径短暂、高频率的强直激活所触发。这

种形式的突触可塑性参与了学习和记忆,并一直是深入研究和争论的主题,尤其是关于它的维持是否由突触前或突触后事件决定的。现在看来,LTP 的诱导包括红藻酸盐/使君子酸盐类谷氨酸受体的激活,使突触后膜足够的去极化以减轻 Mg^{2+} 对 *N*-甲基-*D* 天冬氨酸(NMDA)型受体阻塞。钙离子通过 NMDA 受体离子通道进入细胞,引起事件发生的联级放大导致突触传递持续增强。

最近显示,花生四烯酸和脂加氧酶代谢物可参与 LTP 的诱导和表达。谷氨酸和 NMDA 使花生四烯酸从海马薄片释放出来,明显刺激 12-羟花生四烯酸(12-S-hydroxyeico satetraenoic acid, 12-HETE)的形成。此外,继 LTP 诱导后,花生四烯酸少量但快速释放并合成 12-HETE。NMDA 受体的非竞争性拮抗剂 MK-801,可阻断释放。脂加氧酶抑制剂和 MK-801 也阻断 LTP 诱导。花生四烯酸和(或)12-脂加氧酶代谢物各自的作用还未确定。现行的假说是,LTP 诱导期间,突触后膜释放的花生四烯酸通过自由扩散到达突触末梢,促进谷氨酸的释放,也就是说,它起了一个反向信使作用。在对此解释时应持谨慎态度,因为另有一个候选分子一氧化氮系通过组成性的钙调蛋白依赖的 NO 合成酶由 *L*-精氨酸合成。类似物如 N^G-硝基-*L*-精氨酸以精氨酸可逆转的方式阻断 LTP 的诱导,用血红蛋白浸浴海马薄片结果不变,血红蛋白结合 NO 而不能穿透细胞。就 LTP 中反向信使来讲,最近大多数资料支持的是一氧化氮而不是花生四烯酸,但至今远未证实。

总之,花生四烯酸和类花生酸,在中枢神经系统中既发挥细胞内也发挥胞间作用。它们也有助于病理反应,尤其在脑损伤、大脑水肿、失血和炎症时。今后几年,在神经递质信号传导及对邻近神经元和神经胶质的旁分泌影响中,它们作为第二信使的作用将被不断阐明。

参考文献

Bliss TVP, Errington ML, Lynch MA, Williams JH (1990): Presynaptic mechanisms in hippocampal long-term potentiation. In: *The Brain*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 55. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory. pp 119 – 129

Hayaishi O (1991): Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: Roles of prostaglandins D_2 and E_2. *FASEB J* 5:2575 – 2581

O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O (1991): Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation. *Proc Nat Acad Sci* (*USA*) 88:11285 – 11289

Piomelli D, Greengard P (1990): Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *Trends Pharmacol Sci* 11: 367 – 373

Samuelsson B, Dahlén SE, Lindren JA, Rouzer CA, Serhan CN (1987): Leukotrienes and lipoxins: Structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 237:1171 – 1176

Shimizu T, Wolfe LS (1990): Arachidonic acid cascade and signal transduction. *J Neurochem* 55:1 – 15

Leonhard S. Wolfe

邱　俭　译　陈宜张　校

内脏感觉功能

自主神经系统像躯体神经一样,除了具有重要的传出神经外,还包括特殊感受器、传入通路及中枢感觉投射。几十年来,尤其在 Gaskell(1916)和 Langley (1921)的工作之后,人们认为自主(内脏或植物性)神经系统相当于一种效应器系统。Cyon 和 Ludwig(1866)在一个多世纪前曾描述了起源于主动脉弓减压神经的解剖学和生理学,不久后 Hering 和 Breuer(1868)报道发现了引起呼吸反射的肺感受器,上述观点仍一直沿袭至今。随着形态学、生理学、甚至心理生理学一系列资料的积累,人们越来越清楚,内脏传入系统是自主神经器官功能所必需的。它对维持内环境稳定、内脏躯体调节及影响动物和人类行为方面起重要作用。Langley (1900)最初认为内脏传入是自主性功能的一个重要成分,称"传入交感纤维"。但其真正的新纪元是将现代技术应用于感受器研究受到极大重视的时期。由 Adrian (1933)始创的复合纤维和单纤维电生理记录技术,描述了不同种类的迷走和交感传入神经活动;应用光学和电子显微镜对自主神经的观察显示了这些神经束中含大量传入纤维,应用辣根过氧化物酶和其他示踪物技术阐明了通路、中继和内脏感觉系统的投射。在应用这些形态学、生理学技术的同时,心理生理学和行为学方法也已证实了清醒和非清醒认知现象的某些重要特征,包括对提示信号的学习、辨认及痛觉。

内脏感受器结构

Dogiel (1878)首先描述了内脏器官感觉末梢的形态。当时可区分三种末梢:(1) 无髓鞘且少或无分支的简单末梢;(2) 无髓鞘、形成小球小结等的树枝状末梢;(3) 各种有髓鞘末梢(如肠系膜环层小体)。大多数呼吸和胃肠道的内脏感受器属第一类,大多数心血管末梢属第二、第三类。值得注意的是,组织学结构的简单性与其生理作用的复杂性极其明显。

生理学方面,内脏感受器通常根据他们的适宜刺激分成三大类和两小类。三大类是机械感受器、化学感受器和温度感受器,其最低阈值(即对机械、化学、温度刺激最高敏感性)已被一一确定。渗透压感受器和容量感受器组成另外两类,在文献中常作为特殊功能末梢被引用,然而化学或是机械感受器很难区分。应该注意的是,越来越流行的概念强调某些内脏感受器具有多种特征,例如,胃部机械感受器也对化学物质敏感。

内脏机械感受器被分为慢适应型和快适应型。慢适应机械感受器见于心血管系统、呼吸器官、泌尿系的膀胱及肾脏,其中一些称"张力"感受器,它们大多位于中空脏器内肌层,感受扩张和(或)收缩信号。那些位于浆膜的感受器感受整个器官的牵拉或移位。有一类特殊的感受器位于大血管(主动脉、颈动脉等)外膜并广泛分布,它们接受动脉扩张刺激,因此常称"压力感受器"。快适应机械感受器也分布于一些内脏器官,其中大多数见于浆膜和黏膜层。慢适应感受器含有髓鞘和无髓鞘两种轴突,快适应感受器包括直径最大的内脏感觉纤维,例如环层小体的 A_β 型。然而在有些器官,快适应结构比慢适应结构少见,它们通常对消化道和呼吸道黏膜快速明显的移位起反应。很显然,对机械敏感的内脏感受器的多样化比预想的要丰富得多。例如肺血管含 J-感受器对血流变化敏感,"运动"感受器见于小肠,"流量"感受器见于颈动脉壁。

经典的内脏化学感受器见于几个众所周知的区域,即大血管附近(颈动脉、主动脉部)、消化道、肝脏和肾脏。动脉化学感受器研究得最深入,它们因 PO_2 减少和 PCO_2 增加而兴奋。胃肠道化学感受器广泛分布并有不同种类,如糖感受器、酸和碱感受器、氨基酸感受器等。它们位于黏膜或黏膜下层,选择性对各自的适宜化学物产生反应,并对所接触物质的稳定浓度逐渐产生适应。与之相反,肝脏的糖感受器是快适应结构。肾脏化学感受器对肾缺血敏感,对尿中不同化合物极可能也敏感。

内脏温度感受器首先因观察到胃肠道温度刺激引起的行为反应而被间接发现(Simanovski, 1881; Neumann, 1906)。以后,内脏调节和电生理学研究充实了早期资料:即在内脏神经和迷走神经发现了起源于消化道慢适应型温冷感受器的纤维。它们似乎是唯一的无鞘磷脂轴突。

内脏渗透压感受器极可能存在于肝脏,也可能存在于胃肠道部。渗透压敏感的感受器结构的概念首先由 Verney (1946)在研究下丘脑分泌抗利尿激素时提出。但至今仍不清楚是否由渗透压敏感末梢组成了一类独特的受体,还是属化学感受器之列。

由于有一套灵敏的调节系统来控制体液容量恒定,其中心房感受器可能起重要作用,因此推测存在容量感受器。这些感受器不排除存在于颅内,但也不排除它们与血管和组织间隙的机械感受器很相似。

除上述特异感受器结构外,还有相当多种类的感受传入末梢由非特异的无髓鞘末梢组成,它们对各种刺激无选择性地产生明显的应答。尚不清楚这些种类的游离神经末梢是否与伤害性感受器相同,或是否存在两种不同的非特异性内脏感受器:即伤害性和非伤害性多种类型末梢。许多作者强调,过分暴露内脏器官来记录传入纤维放电,本身就是一种伤害性刺激,因为正常状态下,这些内脏组织不受机械操作、干燥及其他与实验相关刺激的伤害。这种情况只要通过内脏检查即可说明。

内脏传入通路和中枢投射

内脏感觉通路的初级传入纤维在解剖学上与躯体感觉纤维相似,其胞体在脊髓(背根)和脑神经节。这些内脏传入纤维通常是交感或副交感神经的成分。因此,人们常称"交感传入纤维"或"副交感传入纤维"。尽管这种称谓还有些争论,但是因为内脏传入纤维并非是真正的"交感"或"副交感"传入,而与其他初级传入系统有所不同。"轴突"一词非选择性地用于内脏双极传入神经元的外周支和中枢支。在不考虑有无髓鞘的情况下,中枢方向的轴突通常比外周的直径小、长度短。根据轴突束的分布,可将这些初级传入神经元分组。在脊神经中,这些神经元位于周围丛,而在迷走神经节,感觉神经元群位于更靠近中央部,呈现各自独立的心血管、肺及胃肠道区域。这种组构似乎很普遍,甚至在半月神经节也可见到。

大部分内脏传入纤维起于胸、腹及盆腔内器官(图 1)。这些传入纤维中的一部分加入自主神经主干,如内脏神经、迷走神经或盆神经。近来研究证

明，副交感神经中传入纤维占优势，交感神经的传入纤维也占相当大的比例。猫迷走神经中全部纤维的80%以上，盆神经全部纤维的50%，都是传入性的(迷走约有4万，盆神经约有7 500根传入纤维)。就交感神经中的传入纤维而言，约占总数的20%(猫约为16 000条纤维)。值得注意的是，自主神经中大量感觉成分被过分低估，部分原因是由于其中90%在起源器官附近就无髓鞘或是丢失了它们的髓鞘，以至光学显微镜难于观测。

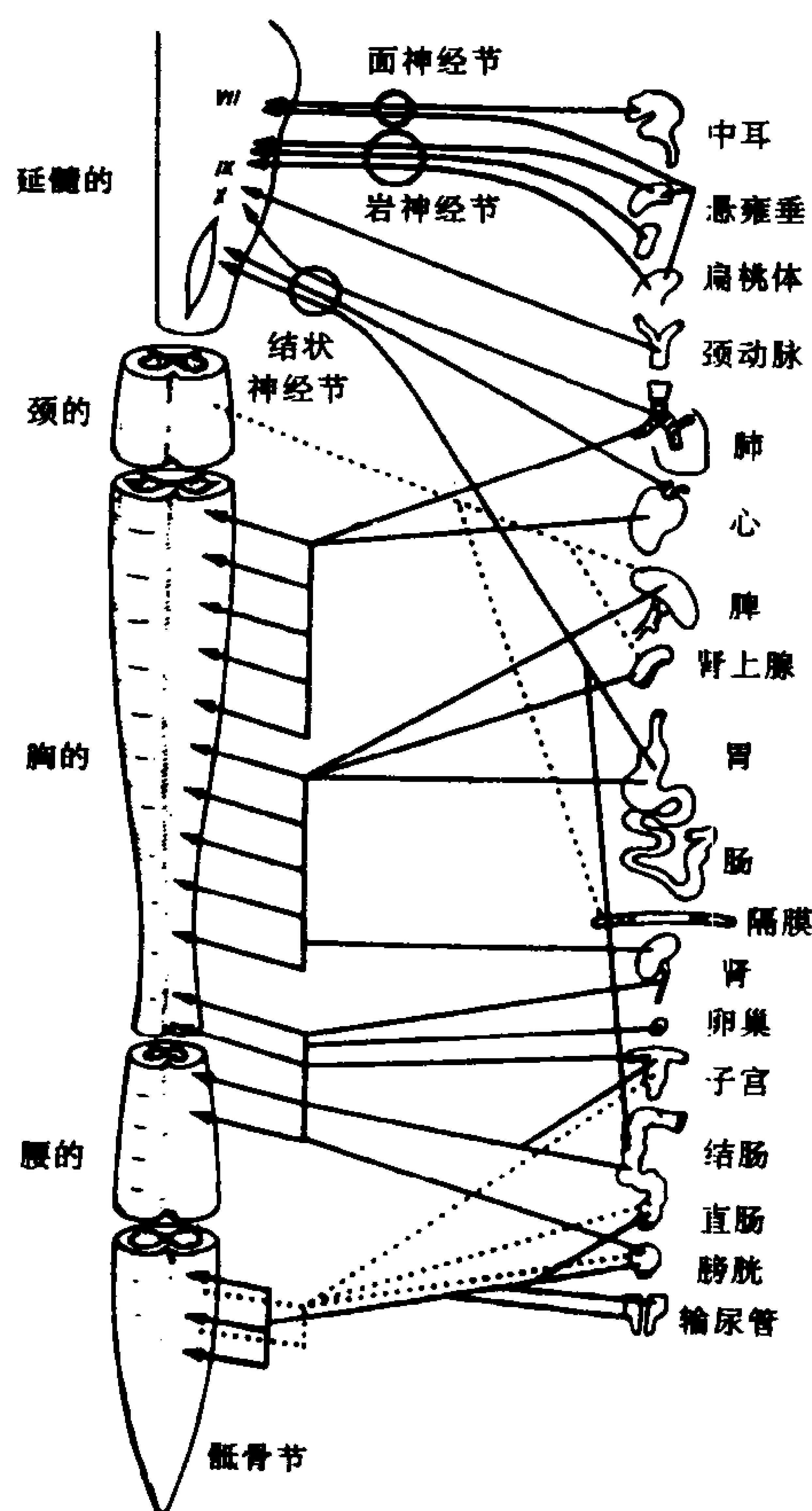


图1 内脏传入通路到延髓和脊髓示意图。实线表示副交感(传入延髓和骶髓节段)及交感(传入胸、腰髓节段)的传入通路。虚线表示躯体传入系统的神经。

与交感系统和腰骶部副交感系统有关的内脏传入纤维通过背根到脊髓，进入背外侧束，在此上升和下降一、二个节段，然后终止于背角的1层和5层(但不在2层，即胶质层)。此处的二级感觉神经元轴突通过脊髓前外侧束到脑干，然而也有一些神经元的纤维可能经背束(如丘束)到脑干。脑神经中副交感传入纤维在同一神经内走行至延髓，形成独立的纤维束。在结节神经节已观察到迷走神经感觉纤维几乎全分离。然而对前述的一般形态学规则也有一些例外，例如一些内脏传入纤维通过腹根脊髓，另一些则通过躯体感觉传导束到脊髓。

前外侧系统通过其两个分支主要经过脊髓神经元联接的丘脑不同核团传递大部分内脏感觉信息。外侧脊髓丘脑束上行到丘脑腹后外侧区，传导不同的伤害性无痛性刺激。内侧脊髓丘脑束同样也到丘脑转换神经元，另外它又分支到中脑网状结构和丘脑复合体的中间核和内侧核。后者被认为主要涉及传导内脏状态的长时信号，及包括痛在内的内脏感觉传入的情绪成分。

内脏传入通路的中枢投射如同躯体感觉那样，也是沿神经轴向和大脑半球逐级分布。脊髓中继神经元如前所述。而延髓和桥脑则包括面神经核、舌咽神经核及迷走延髓投射的一部分。三种脑神经(V、IX、X)都传递内脏“副交感”感觉信息。延髓孤束核(TNS)被认为是低位脑干处理内脏感觉传入的主要结构。间脑投射包括前述的丘脑后外侧核和内侧核，以及内、外侧下丘脑核团。下丘脑的这些核团被认为是内脏和躯体行为反应的整合部位，其内脏感觉传入可能起着非常明确的作用。内脏传入系统在小脑的分布也已有描述，在小脑前叶，已发现内脏神经、迷走神经和盆神经的投射区，但其功能意义尚不明了。

通过记录刺激迷走神经、内脏神经和盆神经产生的诱发电位及切除皮层诸区后的行为试验，已反复证明不同内脏传入神经的皮层投射。皮层内脏感觉区包括与明确的初级和二级躯体投射的S1和S2区相重叠的大部分感觉运动皮层区。迷走和内脏区已见于眶回和边缘系统的扣带回，前者投射可能在躯体内脏整合方面起作用，而后者对内脏传入触发的情绪反应有作用。

生理调节作用 迄今为止，最明确的内脏感觉活动是维持器官的内环境稳定。这种多面性的功能包括如下机制：(1) 胃肠道活动；(2) 呼吸；(3) 心血管稳定性；(4) 内分泌；(5) 体温；(6) 水盐平衡。由内脏传入信息触发的绝大多数反射只涉及发出感觉信号的器官，例如肺泡机械感受器兴奋后通过迷走神经传至延髓中枢后引起呼吸频率和幅度的变化。除引起其本身的反应外，内脏感觉引起的其他反射还影响诸器官整体复杂性。因此，除信号器官反射外，内脏传入冲动也涉及多器官反射。例如，由低血氧引起颈动脉和主动脉体化学感受器的兴奋传递到延髓，从而引起心脏、小动脉、呼吸肌等一系列反应。

通常,没有内脏感觉器官持续的信号活动及其广泛的网络分布,内环境稳定是不可设想的。躯体内脏间相互作用对前述的内环境稳定功能起重要作用。协调维持内环境稳定的机体行为活动(如摄食、排便、呕吐、排泄),总是部分地由内脏传入信号所引起的,甚至被认为是内环境稳定以外的最一般的行为状态也深受内脏感觉传入的影响,如睡眠-觉醒周期、性行为或情绪状态。

内脏痛 大多数研究者认为存在于内脏不同层的游离神经末梢是伤害性感受器;但是并不排除存在感受非伤害性刺激的游离轴突末梢。尚未明确这些末梢是否对伤害性刺激有特异敏感性,或者它们是否按一种强度级别起作用,即任何形式的强烈刺激都可以传递痛信息。作为第三种可能性,弱刺激的叠加也不可排除。痛研究的各领域里主要困境基本一致:即必须判断什么是伤害性的,什么是非伤害性的,这种基于可靠数据的判断随后即应用于内脏功能。迄今这一关键性问题还不能解决,由于内脏伤害性感受的表现如此多种多样,以致目前尚不能将其并入痛觉理论的结构中。例如,心脏冠状动脉闭塞可导致胸、胸骨区和(或)左臂的牵涉痛。左心房注射缓激肽可模拟此现象,它直接激活了心脏感受器;注射后大约 10～15s 即引起相应脊髓 75% 脊丘系神经元活动增加。脊丘神经元库被认为是内脏和躯体性传入的会聚区,这便是心绞痛引起牵涉痛的结构基础。但另一方面,许多冠脉闭塞甚至明显的心肌梗死却没有任何牵涉痛的感觉。人们曾长期认为交感通路中的传入纤维主要与伤害性感受和痛感觉有关。事实上胃肠道伤害性刺激主要由内脏传入纤维传送。许多与胃十二指肠溃疡有关的内脏痛,其传入信号是通过迷走通路传递。因此,伤害性感受信息并不单独由交感系统传递,而且起源于呼吸器和骨盆器官的痛反应是由行走于副交感神经的传入纤维所激发。

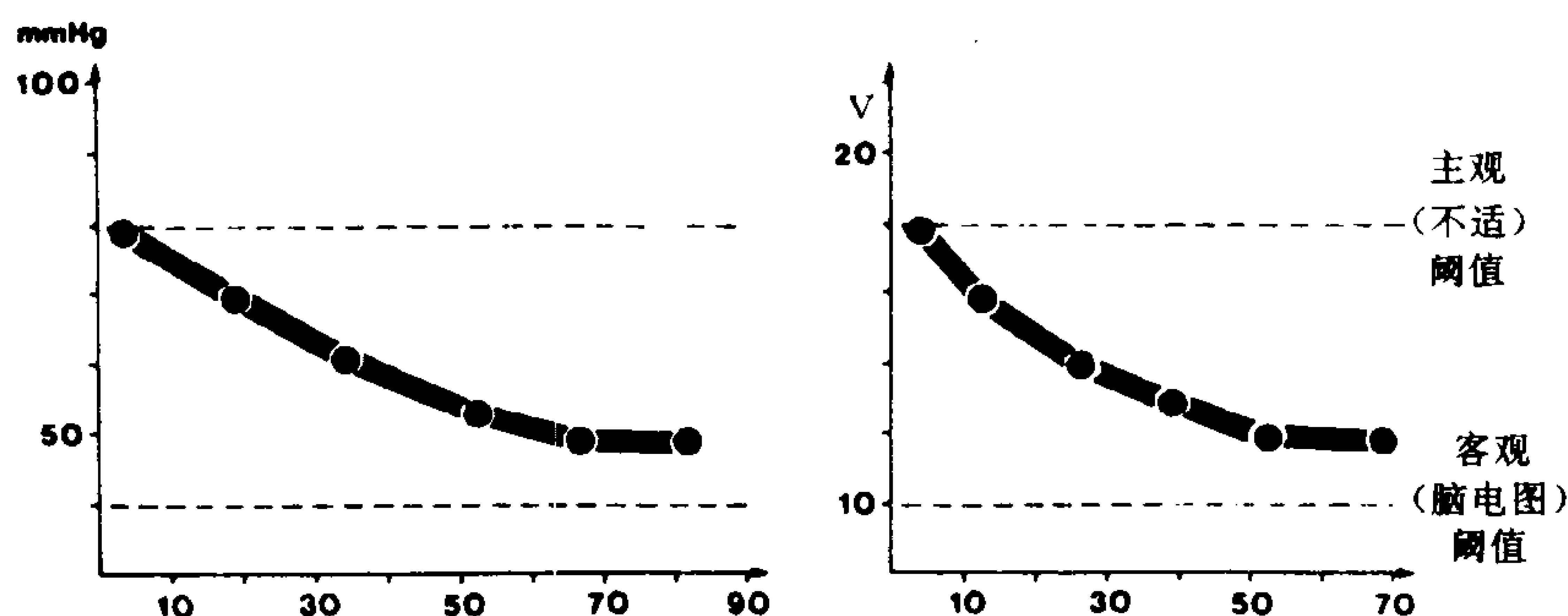


图 2 人内脏感觉曲线。这是两个病人轻微扩张十二指肠(左)和弱电刺激子宫(右)的意识测定。受试者先学习用仪器调节语言反馈。横坐标表示相关数(内脏刺激和语言强化),纵坐标表示内脏刺激强度:十二指肠球部压力(左)和刺激子宫电压强度(右)。两组实验中共有 20 名受试者,每个受试者主观感觉到压迫或不适即必须按一电键。每个黑点表示一组记录强度均值,从明显感到不适的刺激强度开始(主观阈值),内脏强度连续逐渐降低,并于每段刺激给予语言警告信号,这些连续的语音强化,导致记录到的主观内脏刺激强度感受明显减少,并引起脑电图去同步化(客观阈值),但在使用调节程序前,受试者没有感觉到。(1mmHg＝0.133kPa)

内脏感觉 "内脏感觉"一词传统意义为对非痛、非伤害性内脏信息的发觉或辨别。在我们的文化背景中首先描述内部感觉的可见于希腊。我们应感谢亚里士多德的来自体内特定感觉"sensorium commune"或"common sensations"的概念。根据瑜伽论者的古代实践判断,东方文化(如印度)很可能更早发现内部感觉,他们显然曾设法理解并消除内部信号。随着现代科学研究的出现,Ivan Sechenov (1866)强调"模糊感情"(dim feelings),讨论了来自躯体至大脑的影响。Herbert Spencer(1872)更关注人体内部感觉环境。Charles Sherrington 首先证明了内脏传入刺激的一般性内环境稳定以外的作用(1899)。Konstantin Bykov(巴甫洛夫同事)描述了第一个内脏感觉习惯性反射(1924)。

非伤害性内脏感觉必须通过相当复杂的心理生理学技术进行研究。例如条件作用、信号检测方法、限制方法等,因为除了与紧急状态相联系的内部现象外,如饥饿、呼吸困难、渴、排泄或排便要求等,大多数内脏活动尚无报告或文字描述。这对内脏感觉至少在三方面表现出独特的两面性:(1) 内脏感受性主要起前述的内环境稳定调节作用,但同时也表现出内环境稳定外的特征,即以隐性方式影响心理现象(如情绪);(2) 内脏感觉活动主要是先天遗传的本能,但更重要的是,证明在成年机体学会对生物

和社会环境产生最佳适应;(3) 内脏传入信息即便在清醒状态下,大多都是无意识的,但由于生物学和社会需要,意识部分也能被观察到。

近代心理生理学文献中,内环境稳定外的习惯性的、有意识的内脏感觉现象的发现及实验性证据,对内脏感觉是否能被作为一类特殊感觉提出了肯定回答。有人提出婴儿在童年早期通过调节来自膀胱和直肠扩张后机械感受器的传入冲动可学会控制排尿和排便,显然社会环境的压力迫使幼儿感知和鉴别来自中空内脏的信号。通过信号检测(被迫选择)范例或经典的操作条件作用,有关胃肠道和泌尿生殖器的非痛性刺激的检测和辨别的大量实验资料似乎进一步证实了察觉、呈清及鉴别内脏非伤害性现象的可能性(图 2),来自内环境的信息通常保持在知觉水平以下;在一个人的正常生活中,来自内环境的信息几乎不可能经历认识、辨别、标记内脏活动这样长的过程。显然,除了先前所概括的几种情况外,对此也很少有必要。但在适当情况下,人们能学会区分和鉴别这些隐性活动,例如像猫,尽管颜色检测器缺乏,但能经适应而检测和鉴别颜色。

从以往资料中能获得什么理论和实践结论?实验心理学和神经生理学目的不是也想通过一种特殊的"内脏教育",以教会人们识别越来越多的内部现象吗?阐明内脏感受的生理学背景和心理学法则的研究应该回答这些问题。

参考文献

Adam G (1967): *Interoception and Behaviour*. Budapest: Akadémiai Kiadó

Cervero F, Foreman RD (1990): Sensory innervation of the viscera. In: *Central Regulation of Autonomic Functions*, Loewy AD, Spyer KM, eds. New York, Oxford: Oxford University Press

Cervero F, Morrison JFB, eds (1986): *Visceral Sensation*. Progress in Brain Research, vol. 67. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier

Mei N (1983): Sensory structures in the viscera. In: *Progress in Sensory Physiology*, vol. 4, D Ottoson, ed. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag

György Ádám

严　进　译　路长林　校

贝尔(Bell)麻痹

面部瘫痪自古以来为人所熟知,并再现于古代社会的雕刻、面具和艺术品中。贝尔(Bell)麻痹是一种原因不明的急性周围性面神经瘫痪的名称,以首次确切描述本病的著名苏格兰内科医生 Sir Charles Bell (1774—1842) 而命名。1829 年,他证实了第 VII 脑神经支配面部表情肌。然而贝尔麻痹这一术语常被误用和滥用于任何类别的面部瘫痪。

解剖

作出诊断和治疗面部瘫痪须详细了解第 VII 脑神经的解剖结构(图 1)。此神经由面神经运动核及其轴突和含感觉和副交感纤维的中间神经组成。这些核团位于脑桥后部。支配面下部肌肉的部分运动核接受来自对侧大脑半球的皮质延髓束纤维。而面上部肌肉接受来自两侧大脑半球的纤维。所以,单侧的皮质脊髓束损害时面上部肌肉并不瘫痪。面神经起自脑桥,穿过内听道,其运动纤维继续穿行面神经管,于茎乳孔处出颅。镫骨神经分支在面神经管中自面神经分出。面神经出腮腺后,呈树枝状支配表情肌。中间神经同样进入面神经管,在面神经管中膨大为感觉成分的膝状神经节并分出两个分支:(1) 岩大神经,含有通向泪腺的副交感神经纤维;(2) 鼓索支,为到外听道的感觉分支,最终并入舌神经,含有支配舌前 2/3 味觉的传入纤维和支配颌下腺、舌下腺的副交感纤维。

临床表现

流行病学　贝尔麻痹在美国的发病率报道不一,约在每年(10~40)/10 万人之间。男女均同样受累,但在 10~20 岁间女性多于男性 2 倍。15 岁以前和 60 岁以后 Bell 麻痹相当少见。妊娠,特别妊娠后期患贝尔麻痹的危险性增加。

体征和症状　通常认为 Bell 麻痹是一种良性单脑神经病。然而,资料表明 Bell 麻痹通常是多脑神经炎的一部分。尽管临床上双侧受累少见,但用电生理方法常证实有对侧面神经亚临床表现。43% 的患者有前庭功能障碍,29% 的患者 Bell 麻痹合并发生三叉神经和舌咽神经区感觉减退,11% 的患者出现喉上神经麻痹。

贝尔麻痹发病前常有病毒感染的前躯症状和耳郭周围疼痛。也可有味觉改变(57%)、眼泪减少(17%)、怕声响(29%)的诉述。味觉、鼻泪反射、镫

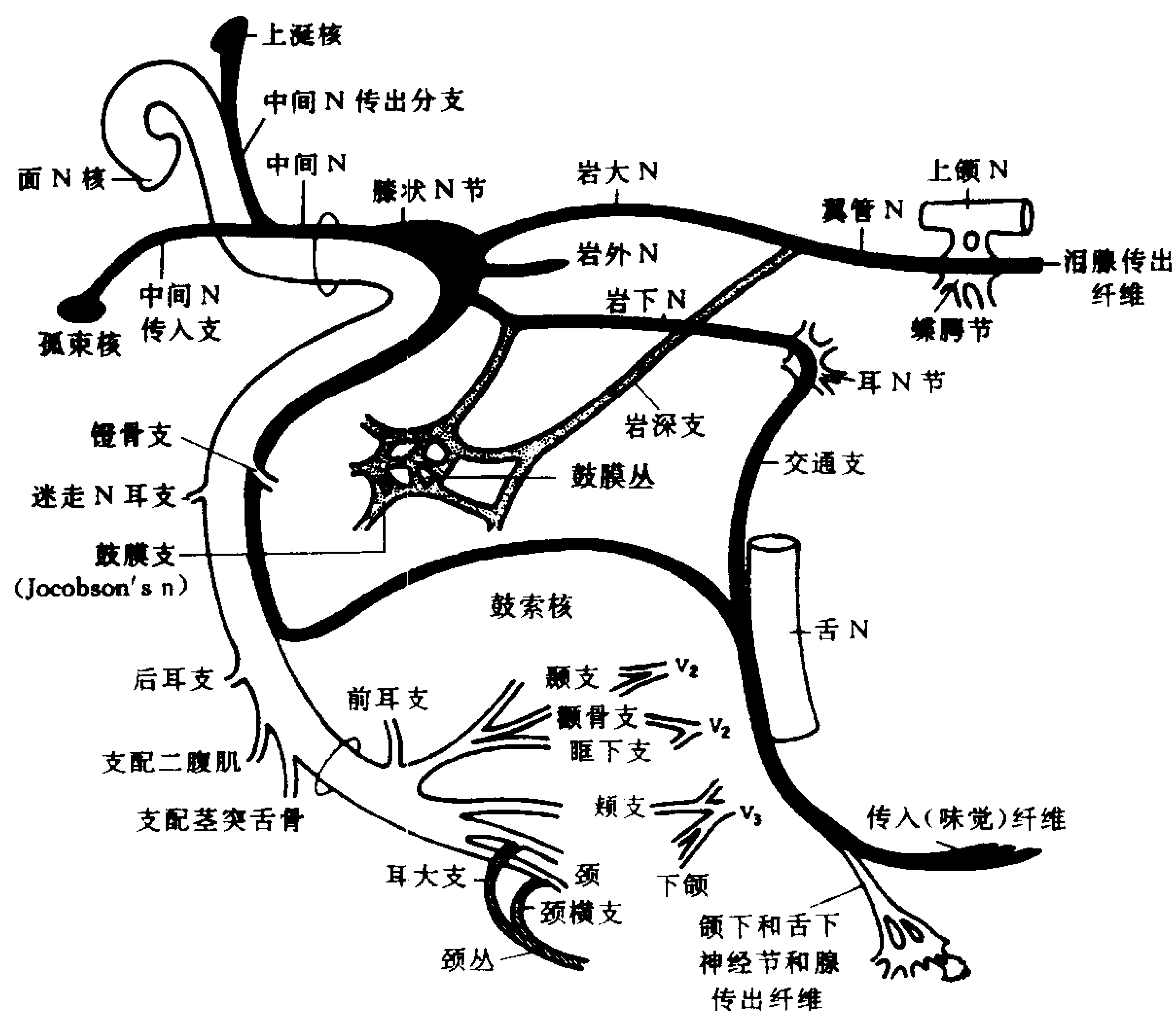


图1 第VII脑神经的解剖结构。

骨反射的检查分别在83%、12%和71%的患者中显示有功能减退。这些提示面神经最常受损部位在鼓室乳突处。10%的患者有贝尔麻痹的家族史。

病程和预后 面神经瘫痪的起病通常很突然，数小时内即瘫痪，在1星期内完全性瘫痪。1/3患者为部分性瘫痪。在这些不完全瘫痪的患者中，94%运动功能完全恢复，其余6%有轻微面肌无力后遗症。对全部贝尔麻痹来说，71%的患者完全恢复，13%的患者有轻微面肌瘫痪后遗症，16%的患者不能恢复。在发病后3星期到2个月，绝大多数患者面部肌力完全恢复。如果到4个月恢复仍不完全，那么很难进一步恢复。事实上病后6个月所有患者的麻痹均有不同程度的改善。因而在那段时间症状如丝毫无改善，则贝尔麻痹的诊断就有疑问。

部分恢复的患者中可出现一些后遗症，如联带运动、面肌痉挛和挛缩、耳鸣、鳄鱼泪现象。鳄鱼泪现象是由于副交感神经纤维再生而误入泪腺和颌下腺造成的联带运动。在7%～10%患者中，贝尔麻痹复发。

不应忽视面肌瘫痪的心态性改变。由于面容的变化，患者通常遭受了自我意识、拘束和抑郁的感受。因为社会看重体态的魅力，因而面肌瘫痪常妨碍社会交际。

鉴别诊断

贝尔麻痹是一种排除诊断，只有排除了已知急性面肌瘫痪的病因后诊断才能成立。已知80余种面肌瘫痪的不同病因(表1)。在某些报道中，17%以上急性面肌瘫痪患者被误诊为贝尔麻痹。所以，完整的病史和全面的体检有助于正确诊断。特别应注意各种症状的发生、病程以及有无其他神经的轻微受累。

表1 面肌麻痹的鉴别诊断

吉兰-巴雷综合征
重症肌无力
肉样瘤病
糖尿病性脑神经病
感染[螺旋体病(Lyme病)，肉毒毒素中毒，中耳炎，带状疱疹(Ramsey-Hunt综合征)，脑膜炎，人类免疫缺陷病毒(HIV)]
肿瘤(神经鞘瘤、胆脂瘤、颈静脉瘤、脑膜瘤、癌性脑膜炎)
脑血管病(Milliard-Gubler综合征，皮质延髓功能障碍)

某些全身性疾病可有急性面肌麻痹。Guillain-Barre综合征是一种急性脱髓鞘的多发性根性神经病，可以引起全身的麻痹，是双侧面神经麻痹的常见原因。典型的肉毒中毒以多脑神经病起病，然后播散成全身瘫痪。通过电生理检查和别的实验室检查可证实这类疾病。细菌、真菌和分支杆菌脑膜炎可

引起面神经麻痹,相应的临床情况下出现应予怀疑。

有几种病易引起单侧面神经麻痹。Lyme病(一种螺旋体病)就是这样,尤其在局部流行地区必须考虑到Lyme病,可用该病的抗体测试加以诊断。肉样瘤病是一种多系统肉芽肿疾病,最常见于肺、皮肤和眼病损。10%以上患者出现神经肉样瘤病。面肌麻痹是常出现的症状,可单独出现或与其他脑神经病伴发。

糖尿病也伴发急性单侧面神经麻痹。有时单侧脑神经病可以是糖尿病的首发征象,其预后要比Bell麻痹差。

膝状神经节的带状疱疹(又名Ramsey-Hunt综合征)有急性面肌麻痹并伴有外听道和口咽部黏膜水泡样疱疹。第VIII对脑神经也常同时受累,且出现疱疹后神经痛,预后也比贝尔麻痹差。

由于中耳靠近面神经管,故患急、慢性中耳炎时也累及面神经。面神经瘫痪也可伴发于HIV感染,可单独发病,也可是多重单脑神经炎中的一部分。

头颈部的各种肿瘤常引起慢性进展的面神经损害。当肿瘤生长超过一定的临界大小时,由于面神经缺血,出现急性面肌麻痹。起源靠近面神经的肿瘤包括胆脂瘤、颈静脉瘤、脑膜瘤和神经鞘瘤。

最后,贝尔麻痹必须与面神经的核上性损害相区别。后者损害时额肌和眼轮匝肌与面下部肌肉麻痹相比很少受累。情感动作比主动动作也较少受累。

诊断试验

为排除前面提及的疾病应做相应的血清学和其他实验室检查。在排除面神经的结构性病变方面,神经影象学检查尤其是CT或MRI有时也有必要做。对非典型的、严重的或持久病程的病例更应如此。

电生理检查有助于判断面神经损害的病理生理情况及预后。其中有三个很重要的检查。第一个是在茎乳孔处面神经受刺激后的神经传导测试。在选择性的面神经支配的肌肉,记录复合运动动作电位(CMAP),CMAP的振幅一般反映残留的存活神经轴突的数量,而CMAP的起始潜伏期反映了快纤维的远端传导。与对侧参照对比,明显的CMAP振幅下降对恢复来说预示预后不良。

因可测及的神经在远端,而病灶部在近端,直接面神经刺激技术一直受到限制。因而,可能要化一周时间才能用远端的研究反映严重的近端的病理。眨眼反射的研究可通过应用三叉面反射径路来反映脑干传出传入通路的完整性,从而减少这种局限。最后,用针电极的肌电图对于肌肉失神经支配的情况和轴突再生的估计可作出判断。

发病机制

贝尔麻痹的病因未明,尽管有病毒源性的假说。一项研究证实,100%贝尔麻痹患者全部出现单疱病毒(HSV)补体结合抗体,而对照组只有85%出现。然而,测定贝尔麻痹康复期的抗体,无一例显著增高,从而认为这可能是贝尔麻痹的原发感染。从急性贝尔麻痹患者的面神经神经外膜已分离出HSV,在随机选择的尸体的三叉神经节中也发现了潜伏的HSV。这些观察提示,贝尔麻痹可能是面神经内潜伏的HSV复活所致。

贝尔麻痹的面神经病理变化尚不清楚,因为可供研究的标本极少。极少的面神经病理检查发现神经内出血、水肿和细胞浸润。紧密围绕于面神经管内的水肿可能导致神经血供不足和缺氧。

治疗

药物治疗　已有色苷酸钠、阿昔洛韦及血管收缩剂在内的几个药物应用于贝尔麻痹的治疗。最常用的是皮质类固醇治疗。几组研究提示,强的松能减少严重失神经支配和其他后遗症的发病率。然而,有些研究则报道强的松治疗不改变疾病的病程。这项研究的最终解决需要大量的对照研究,因为贝尔麻痹有很高的自愈率。

外科治疗　贝尔麻痹的面神经减压术的治疗作用仍有争议。在自愈很差的高危患者中,减压术可能有合理的一面。然而,选择这种适应证并不肯定。当Bell麻痹诊断可疑,尤其有肿瘤可能时,手术在用于面神经探查、活检和减压时有相当价值。手术还可以使面神经恢复功能。已有几种方法用于直接修复面神经。在某些患者中,尽管自发的面部表情恢复很少,但面肌可恢复75%的原来的随意运动功能。有手术用舌下神经再接面神经远端,结果肌张力显著改善,眼睑几可随意闭合。不能进行神经移植的患者,可用局部咬肌或颞肌做肌肉移位,在恢复面肌肌力和衬托双侧面部动作的对称性方面有效。

眼科治疗　面肌麻痹可引起轻度角膜磨烂或神经营养性溃疡、穿孔和失明。多滴眼药水、使用夜用眼罩和防护性眼镜可预防角膜暴露和干燥。当患者失却正常的眼球活动范围(正常的眼球向上运动到眼睑缘),或者由于泪腺分泌减少而造成角膜感觉丧失或干燥时,建议一定要向眼科医生咨询。

精神科　调研患者对破相的心态才能纠正这种病态。某些患者不需要心理上帮助,但有些患者不

能适应疾病而需要专业的心理咨询帮助。

结论

面肌瘫痪是一种常见疾病，专科和普通医生均应作出正确诊断。未经深思熟虑的鉴别诊断就臆断一例面肌麻痹属(原发性)Bell麻痹是很危险的。因为就恢复来说，贝尔麻痹预后一般良好，所以治疗主要是针对预防并发症。在贝尔麻痹的治疗中，特别的药物手术或康复治疗的作用仍不能肯定，有待日后进行大量对照研究。

参考文献

Adour K et al (1978): The true nature of Bell's palsy: Analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope* 88:787 - 801

Fisch U (1981): Surgery for Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 107:1 - 11

May M (1986): *The facial nerve*. New York: Thieme

Peitersen E (1982): The natural history of Bell's palsy. *AM J Otol* 4:107 - 111

David Sternman, David M. Simpson

王 坚 译 蒋雨平 校

毛细胞的感觉转导

脊椎动物内耳器官对多种机械刺激反应：半规管对角速度敏感，球囊和椭圆囊对线性加速包括重力有反应，耳蜗对空气振动或声音敏感。个体发育有关的侧线器官位于水生脊椎动物的侧边，感受液体流动。所有这些器官有共同的感受细胞类型，因从其顶端表面有突出的扩大的微绒毛束(图 1)，这些细胞称为毛细胞。在不同器官中特化附属结构用于收集和过滤这些不同的物理刺激，并将它们与毛束偶联起来。毛细胞只对它们的毛束弯曲起反应。

感受上皮结构

在这些器官每一种中，毛细胞发生于感受上皮特化的斑或带。这些上皮一般只包含毛细胞和支持细胞。因为这些器官在发育中通过耳囊(来源于表面的外胚层)的内折形成，毛细胞和支持细胞的顶面以及周围上皮的细胞面对一个封闭的小室。特化的上皮细胞以独特的液体(称为内淋巴)供应此小室。内淋巴中钾浓度很高，钠和钙浓度低。紧密连接围绕毛细胞顶面和支持细胞表面，将内淋巴与外淋巴分开。外淋巴浸浴毛细胞的基底外侧面，其离子浓度与正常生理盐水很相似。在哺乳动物的耳蜗，血管纹的上皮细胞中的质子泵把内淋巴电位提高到约+80mV，然而在其他部位内淋巴电位只在零点几毫伏内。

毛束的结构

机械敏感的毛束由 30～300 根静纤毛组成，静纤毛有与微绒毛相似的内部结构：它们是由几百根肌动蛋白细丝所组成的束，通过纤毛紧密交连，并被细胞膜固定。虽其长度在从约 1μm(哺乳动物耳蜗内)到 60μm 以上(半规管内)范围内变动，但静纤毛有刚直的肌动蛋白芯以致它们通常不弯曲。这些芯在基底部逐渐变小到几根肌动丝，把静纤毛固定于顶面之下的基底板，并允许静纤毛以插入点为支点旋转。静纤毛相互粘合，可能通过连接它们上端的侧方链环，以致当毛束弯曲时静纤毛并不分开而是互相滑行。

这毛束也包含单个偏心配置的动纤毛，其具有可动纤毛特有的微管“9+2”配置。动纤毛在发育期间可用来组织毛束(动纤毛在哺乳动物耳蜗的成熟毛束中失去)。在大多数其他器官动纤毛把静纤毛偶联于附属结构，但它本身不是机械敏感的。

极性轴

静纤毛高度的阶梯样变动(图 1A)和动纤毛在毛束一边的偏心配置，使毛束具有形态上的极性轴。正方向被定义为向着动纤毛或长的静纤毛；负方向是向着短的静纤毛。这也描述了毛束的生理轴：静纤毛的正向弯曲是一种兴奋刺激，使膜电导增加，允许正离子流入细胞，使细胞去极化。通过开启毛细胞基底外侧表面的电压敏感的钙通道，去极化增加兴奋性神经递质的释放，并增加第八脑神经的突触后纤维的发放。毛细胞本身不产生动作电位；而钙通道和突触递质释放在毛细胞处于静息电位时是活动的，几毫伏的感受器电位调节递质的稳恒释放。

毛束对机械刺激的敏感性极高：十分之几纳米的弯曲足以完全激活电导(图 2A)，听觉阈值时的弯曲估计是十分之几纳米。但毛束的侧向弯曲，即使几个微米，也不产生电导改变，故毛细胞有一种向量敏感性，感受沿毛束轴的刺激分量。

转导机制

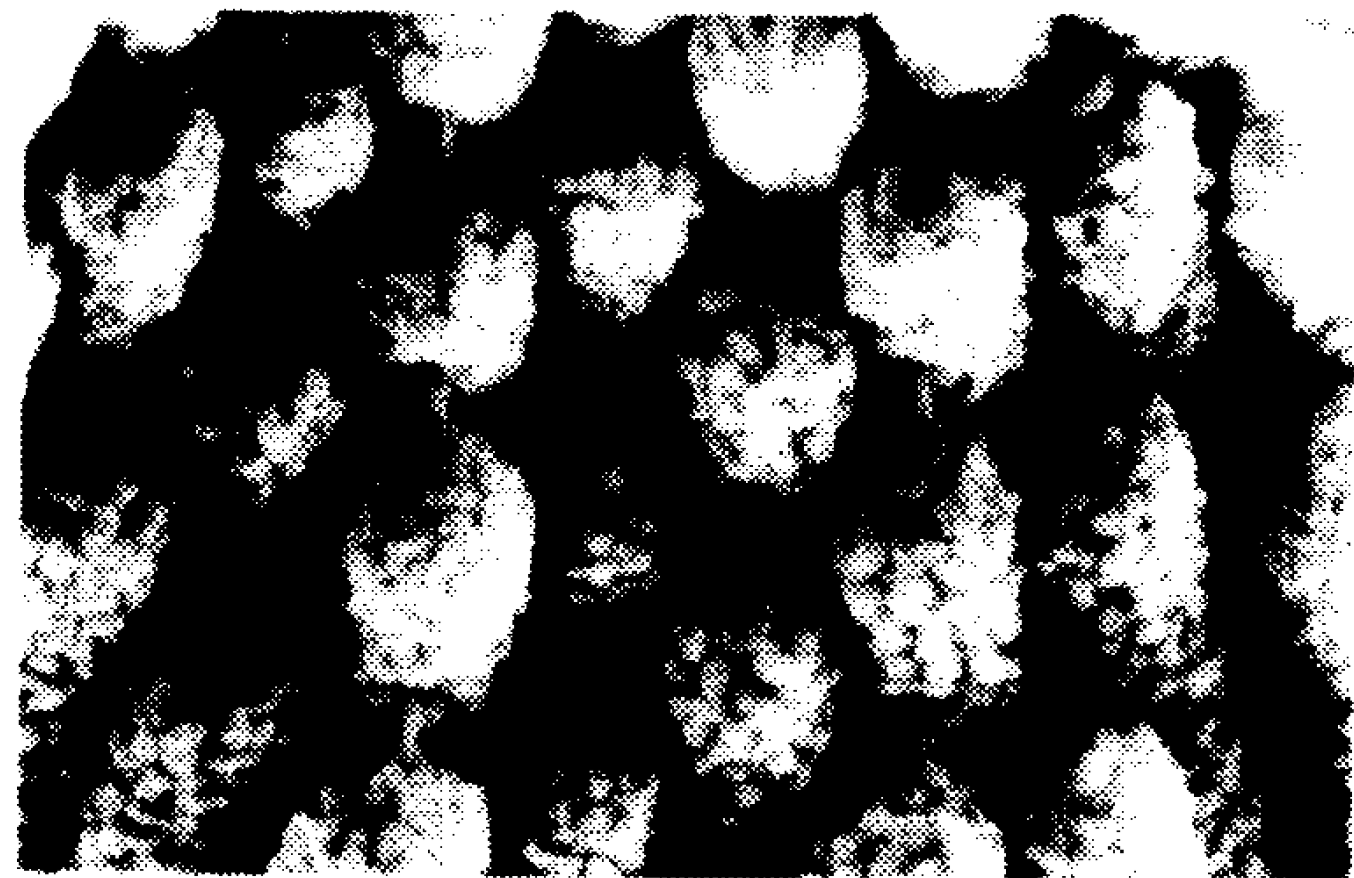
过去 10～12 年已对机械电转导过程有良好的认识。静纤毛的弯曲通过这一过程使离子通道开放。这过程极快：在哺乳动物体温时，通道在毛束弯曲后约 10μs 内开放。这能解释一些动物的高达 200kHz 频率的敏感度，但这速度似乎也排除了有酶

级联放大或第二信使分子参与转导机制的可能性。曾提出，是弯曲直接对转导通道施加力量使通道开放，很像跨膜电压直接对电压门控通道的荷电域施加力量。近来实验已成功地测量了与转导通道开放相关的毛束的微小的机械弯曲。这有力地支持直接门控通道的观点。这些实验也表明，每个通道在开放时的运动是2～4nm，很大程度上可与电压门控通道相比，但对机械刺激有更高的敏感性。因此，除了电压和配体结合门控的通道外，转导通道代表了第三种通道。此后，在很多细胞类型中已发现其他机械门控通道。

毛细胞转导通道对阳离子并无特定选择性，可通过所有碱性阳离子、许多二价阳离子(包括钙)、以及直径可达约0.7nm的小有机阳离子。内淋巴高钾浓度意味着在整体中钾载运大多感受器电流。几种不同的估计认为，低等脊椎动物每个毛细胞的通



A



B



C

图1 牛蛙内耳毛细胞。A、右侧毛束图示静纤毛的分级高度；左侧毛束显示与最高静纤毛邻近的单根动纤毛，其终止于一些结构的球状部分。位于毛细胞之间的是有正常微绒毛的支持细胞。B、在更高倍的放大下，可观察到顶链环沿形态轴在邻近的静纤毛之间扩展。C、一对静纤毛的透射电子显微镜照片显示它们之间的顶链环，以及顶链环与位于膜和肌动蛋白芯之间的嗜渗致密物的连接。

道数为 50～100,或每根静纤毛通道数为 1～2。虽然数目少,但通道的单通道电导为 100pS,足以引起 15mV 或更大的感受器电位。

转导的结构基础也已在近几年被阐明。首先,已发现通道位于或接近静纤毛顶端,这个令人意外的结果已被几种独立的方法证实。其次,细丝状的“顶链环”已被发现扩展于静纤毛顶端和最高的相邻静纤毛之间。这些只沿细胞的形态轴出现(图 1B),并非从一侧到另一侧。顶链环是细胞外结构,但在每端连接细胞膜下的趋渗致密物(图 1C)。第三,毛细胞的机械敏感性可通过破坏顶链环的处理方式(去除细胞外钙)急速地被消除。一个绝佳的简单的转导模型,示于图 2B,解释了所有现有的观察结果。毛束正向弯曲使静纤毛顶端互相相对剪切,增加顶链环的张力。顶链环直接拉动位于链环一端或两端的细胞膜上的转导通道,使其开放。相反,负向弯曲松弛顶链环的张力,使静息时通常开启的通道关闭。此模型很好地解释了转导的特殊特征,如反应的高速度和向量敏感性。

适应过程

转导的高度敏感性,如可用几百纳米的范围表示(图 2A),对毛细胞提出了某些问题。毛束顶部

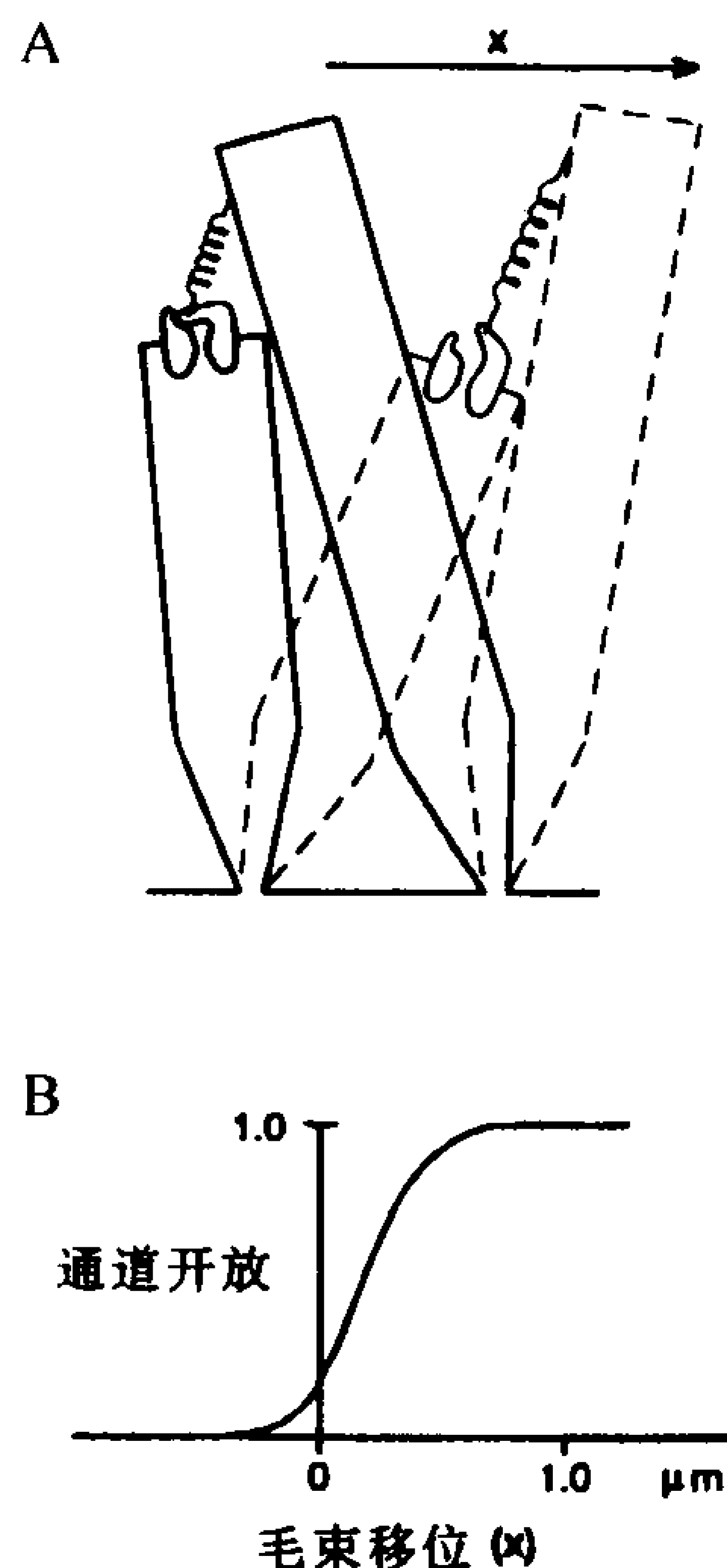


图 2 毛细胞转导模型。A、向着最高静纤毛的毛束的弯曲牵拉顶链环以拉开转导通道(模型不按比例)。B、弯曲(x)和通道开放之间的关系很窄:0.4μm 的敏感范围约是一根静纤毛的宽度。

100nm 的弯曲拉长顶链环仅 10nm,故在毛束发育期间的某些过程一定使转导结构对准达到这样的精度。而且,较温和的物理刺激能超过敏感范围和使反应饱和,从而使毛细胞对小的额外刺激不再反应。这两问题的解决有赖于一种适应机制,它的作用以重设定毛细胞的敏感范围。如在图 3 中所示,毛束的稳恒的弯曲引起转导通道的初始激活,数十毫秒后反应下降,趋向静息水平。在约 100ms 后测量的敏感度曲线移位到相对其静息位置的右侧(图 3B)。这提示作用于转导通道的张力在弯曲期内松弛,因此需要附加的弯曲重激活这些通道。同样,适应之后关闭通道的负向弯曲,使通道重新开放,并使敏感度曲线左移。这过程扩展了对较慢弯曲的敏感范围,而保持对更快刺激的高度敏感性。

适应是一种张力调整,如果想象顶链环连接点能移动,这一概念仅与顶链环模型一致。已提出这样一个模型,模型上部连接点可沿静纤毛一侧上行(图 3C)。在上行中其对顶链环施加张力,以开放某些静息的通道。当张力由于负向弯曲松弛时,连接点进一步上行以恢复张力;当张力增加,连接点下滑以松弛顶链环。许多观察结果支持这个模型。首先,已观察到在弯曲后毛束的机械舒张,其与适应有同样的时间进程。其次,增加或降低适应速率的过程(因此改变了作用于通道的静息张力)也引起自由直立的毛束移动。一个关于连接点运动的定量模型能解释适应和运动。第三,生理实验表明,适应机制是在转导通道的 1～2μm 内,即处于静纤毛顶端内。证实该模型需要对弯曲毛束作电子显微镜的研究,以明白连接点致密物是否因负向和正向的弯曲而变得比正常更高或更低。

运动分子仍未被鉴定,虽然许多证据提示是一种肌球蛋白样分子。静纤毛内芯的肌动蛋白被极化致使肌球蛋白上行。肌球蛋白族成员是唯一已知的在肌动蛋白上移动的分子。适应的上升相为 1～2μm/s,相似于其他系统的肌球蛋白。最后,覆以肌肉肌球蛋白的小珠以 1～2μm/s 在静纤毛的肌动蛋白内芯上上行。

应当注意,适应的特性在牛蛙和鳖的毛细胞中研究得最充分。虽然适应发生在其他种类和器官,但可能较慢或较不完全。尽管如此,适应机制似乎在所有种类的毛束发育中都是重要的。

突触连接

从毛细胞到第VIII脑神经纤维的传入突触不同于大多数神经元突触,这些传入突触神经递质持续释放,且释放速率为毛细胞的感受器电位所调制。

每个释放位点的致密突触前小球(囊泡聚集在其周围),使人联想到光感受器中的突触带,可能在介导持续释放中起相似作用。兴奋性传入递质尚不清楚,但可能是氨基酸。

传送自中枢神经系统来的反馈控制的传出突触以乙酰胆碱为递质。突触在一些毛细胞中是兴奋性的,但在大多数器官传出刺激产生慢的(抑制性)超极化。近来工作表明,超极化是由胞内钙激活钾通道的结果。一种可能是,毛细胞中的乙酰胆碱受体是毒蕈碱型,通过磷酸肌醇代谢使钙增加。另一种可能是,经类似脑中烟碱受体的钙内流使钙从胞内钙库释放。在每个传入突触处的毛细胞内的膜下小池可能是钙库。

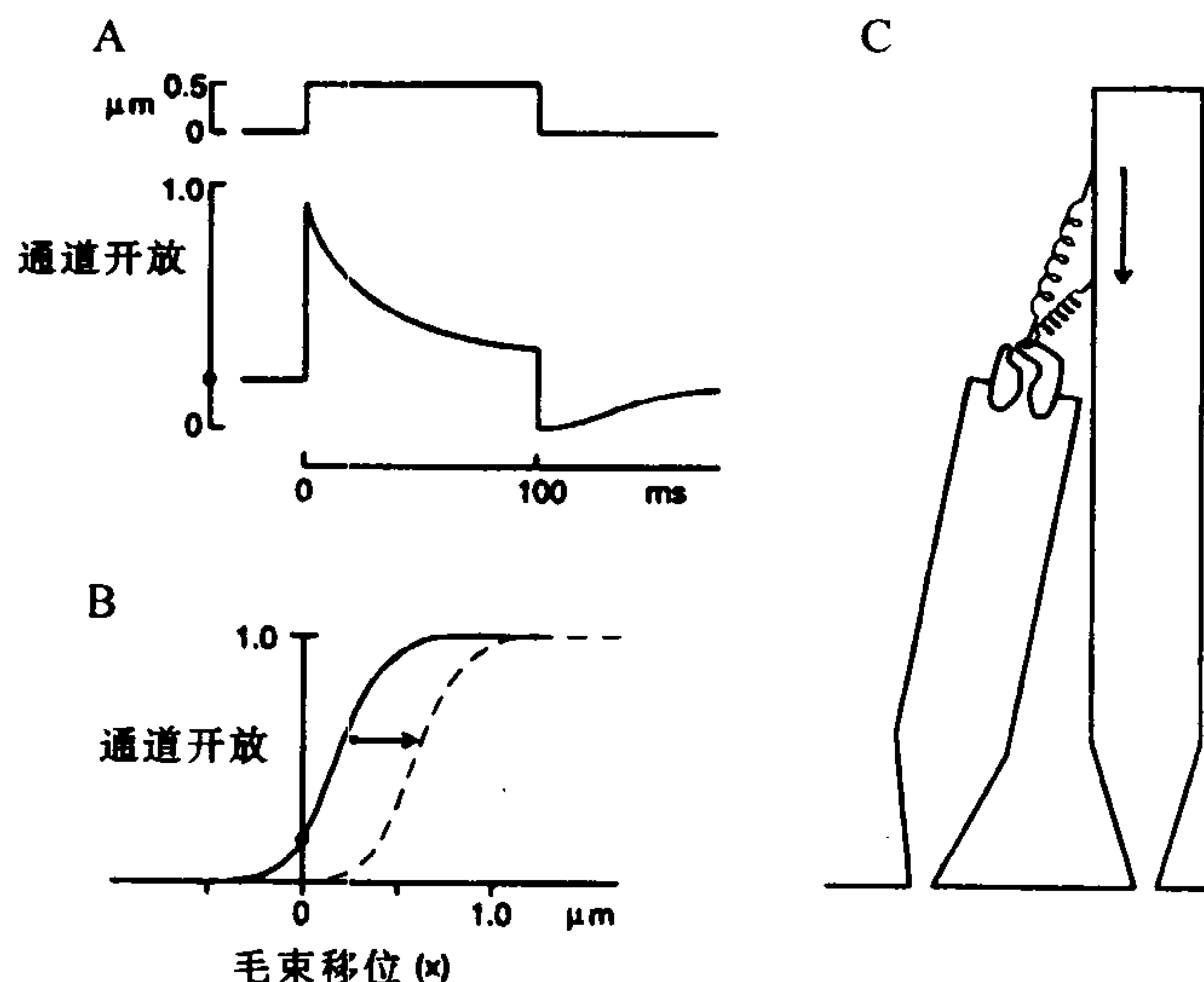


图 3 毛细胞适应模型。A、0.5μm 的持续弯曲打开大多数通道,但它们然后自发关闭。B、与关闭同时发生的是敏感范围的移位,提示作用于通道的张力松弛。C、适应的结构模型认为上部顶链环连接点能在张力作用下滑动以舒张每个顶链环。

参考文献

Assad JA. Shepherd GMG. Corey DP(1991): Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. *Neuron* 7:985 - 994

Howard J. Hudspeth AJ(1987): Mechanical relaxation of the hair bundle mediates adaptation in mechanoelectrical transduction by the bullfrog's saccular hair cell. *Proc Natl Acad Sci* (USA) 84:3064 - 3068

Howard J. Roberts WM. Hudspeth AJ(1988): Mechanoelectrical transduction by hair cells. *Ann Rev Biophys Biophys Chem* 17:99 - 124

Pickles JO. Corey DP(1992): Mechanoelectrical transduction by hair cells. *Trends Neurosci* 15:254 - 259

David P. Corey

徐祥敏 译 杨雄里 校

长时程压抑(LTD)

长时程压抑(LTD)是活动依赖的跨突触信号传递功效的持久性减弱。LTD 通过来自平行纤维和攀缘纤维的两类不同输入的关联发生在小脑皮层,在运动学习中明显地起作用。另一种形式的 LTD 经两种输入的抗联合型相互作用发生于海马和大脑新皮层,可能与海马和新皮层上占优势的 LTP 一起在认知学习过程中起作用。近年来,LTD 的发生已用多种记录和刺激方法证实;LTD 的分子及细胞机制的知识已有所积累。

发生

小脑的 LTD 在小脑皮层中,每个浦肯野细胞

接收两类不同的兴奋性突触传入，一种来自许多(约100 000)平行纤维(小脑皮层颗粒细胞的轴突)，另一种来自(通常只有一根)攀缘纤维(位于延髓内橄榄核的神经元的轴突，图1)。当这两类突触近似同步地被反复激活时，LTD发生，导致平行纤维突触强度持续减小。以4Hz的刺激持续25s(共100个刺激)一起激活平行和攀缘纤维，LTD被诱发，这样典型地诱导的LTD持续1～3h并无恢复的迹象。LTD具有输入特异性。只发生在与攀缘纤维一起激活的那些平行纤维突触。LTD具有联合性，只有两类突触共同激活时才发生。只激活平行纤维诱发增强而不是LTD；只激活攀缘纤维不能产生这些效应中的任一种。

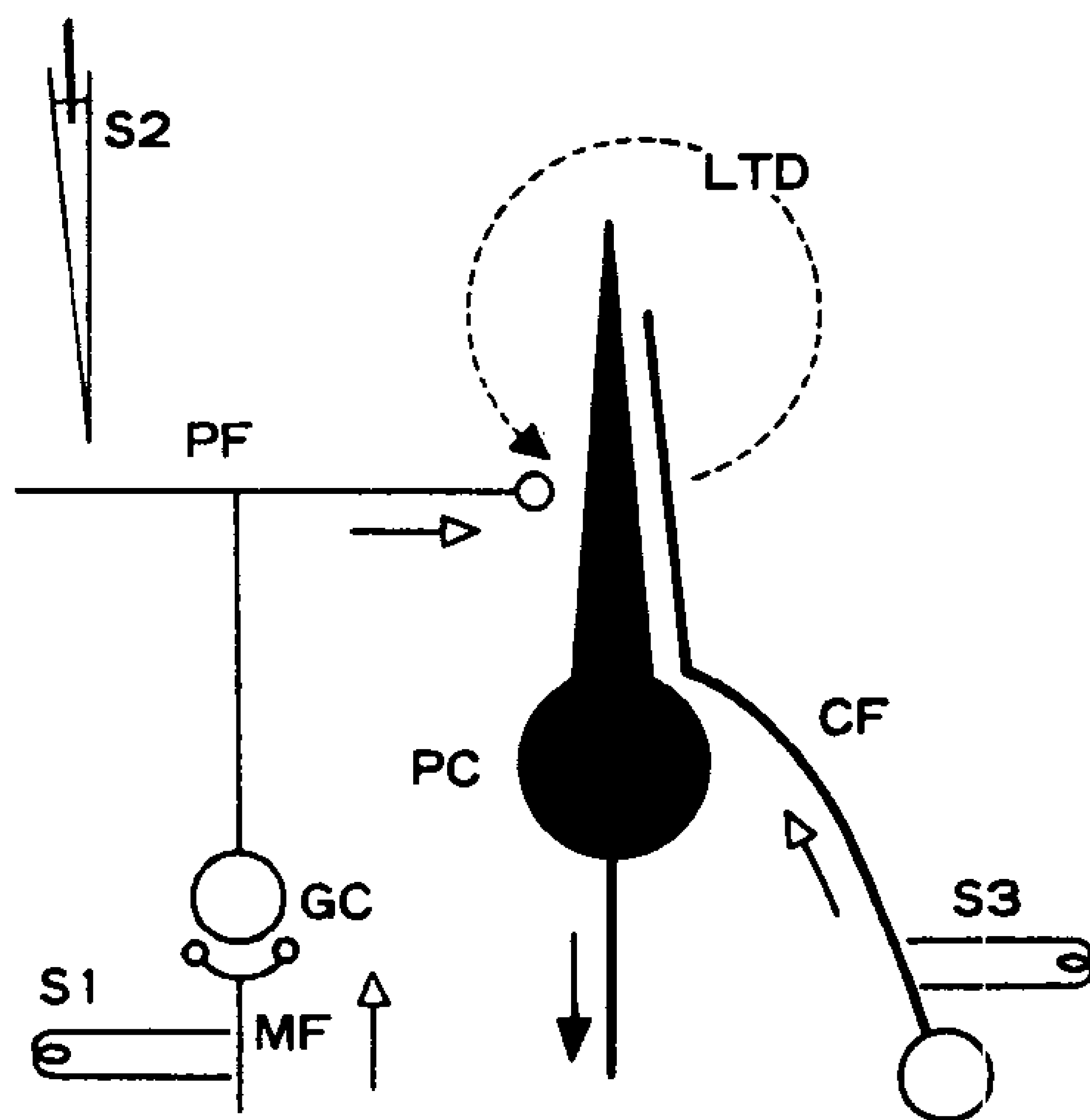
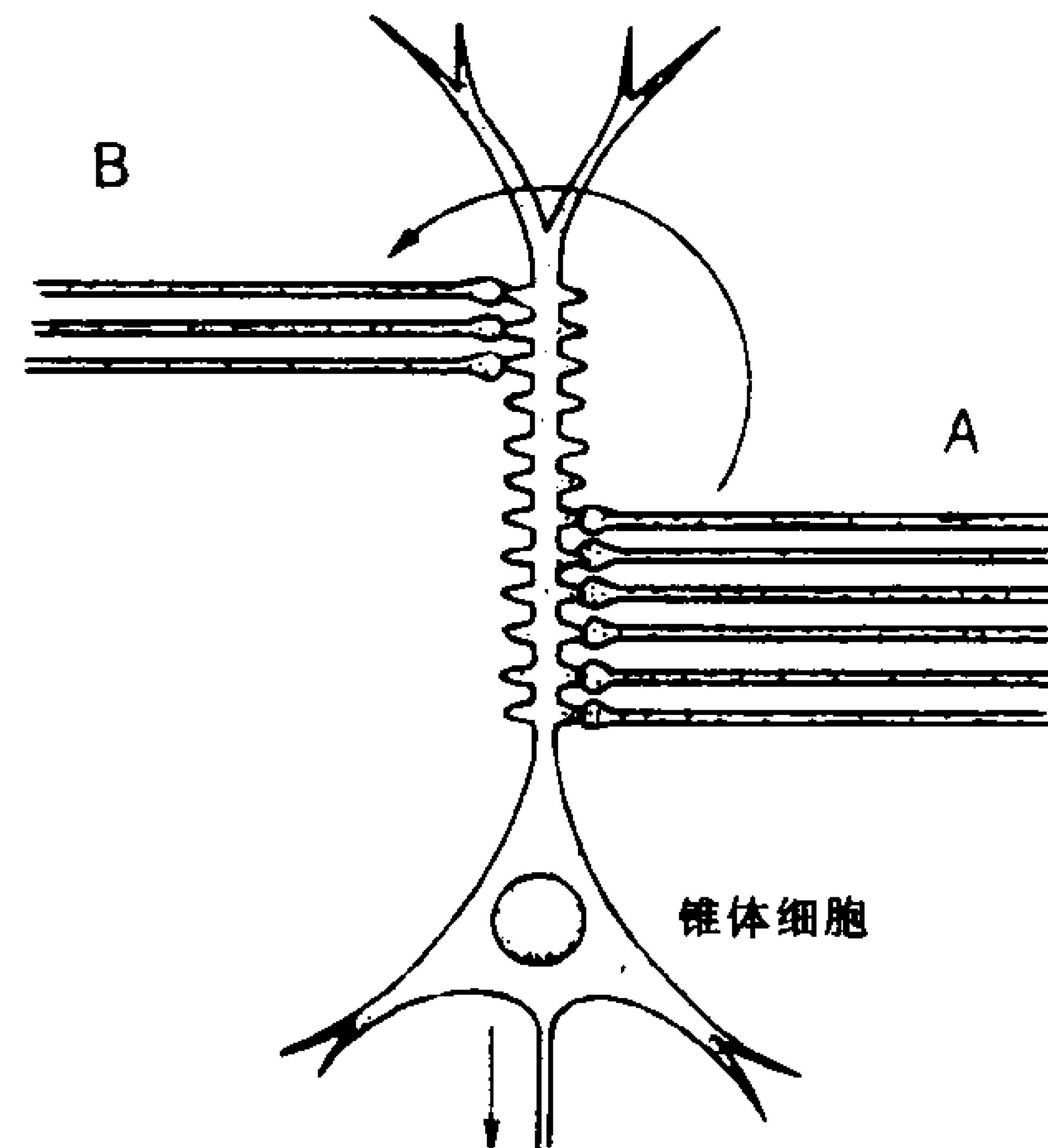


图1 LTD在小脑浦肯野细胞发生。PC，浦肯野细胞。GC，颗粒细胞。MF，苔状纤维。PF，平行纤维。CF，来自下橄榄核细胞体的攀缘纤维。S1，S2，刺激电极。箭头表示冲动传播的方向。

海马和新皮层的LTD 海马锥体细胞从许多(几千根)突触前纤维接受兴奋性输入(图2)。当突触前纤维A束经受一系列高频刺激(如5个刺激成簇，以100Hz，200ms间隔，持续2s重复刺激)，将产生长时程增强(LTP)；若突触前纤维另一B束和A束同相地被刺激，B束也将产生LTP。然而，当B束与A束异相地被刺激，LTD发生于B束。这样诱导的LTD可持续几小时。

在视皮层，视神经强直刺激将使那些来自受刺激的视神经到皮层细胞的突触产生增强。但是同样的刺激将在来自另一视神经的那些突触诱导LTD，并可持续9h。如果去强直刺激的视神经通过眼内注射河豚毒素(TTX)去除自发活动，LTD的发生将变得不频繁。因此，与强直刺激异相的自发活动似乎易化LTD。LTD也已在感觉运动皮层和前额叶被观察到。

LTD的细胞和分子基础



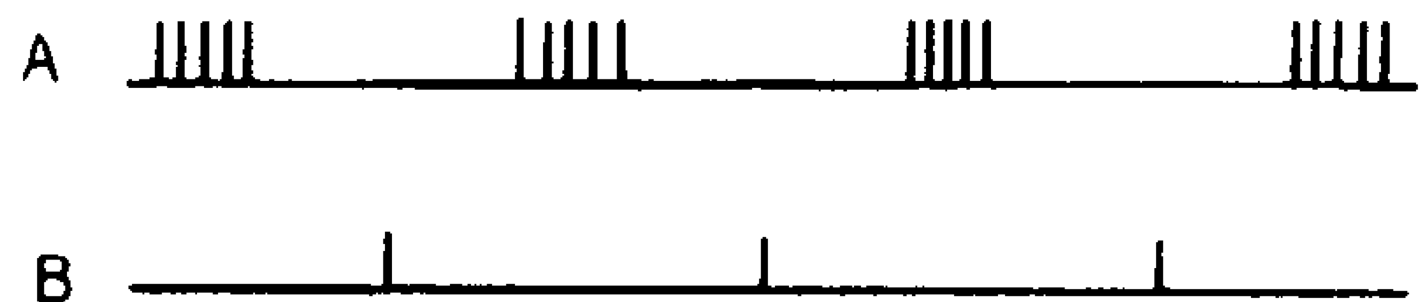


图2 LTD在大脑锥体细胞的发生。A，B，突触前纤维束，分别用作条件化和测试。图示有效诱发LTD的异相刺激的配置。

Ca^{2+}离子的参与 攀缘纤维的冲动引起Ca^{2+}经电压敏感Ca^{2+}通道流入浦肯野细胞树突。由于LTD能由浦肯野细胞树突内注入Ca^{2+}螯合剂EGTA所消除，故Ca^{2+}内流是诱发LTD的关键步骤。令人感兴趣的对照是，虽然小脑LTD需要增高Ca^{2+}的水平，但海马和新皮层的LTD被推测需要降低Ca^{2+}的水平，这可以从如下的观察中推断出。

在海马中，传入刺激后的膜超极化有长时延迟，以致膜超极化在异相期占优势。由在海马细胞注射电流直接引起的膜超极化与传入刺激结合在一起可诱发LTD。LTD可能在钙离子由于膜超极化被驱出细胞时发生。类似的情形也适用于视皮层神经元，通过注入EGTA，其LTP可被转变为LTD。然而，视皮层LTD对膜电位依赖略为复杂。LTD发生在膜电位去极化超过临界水平，又保持在诱发LTP的阈值之下时。新皮层LTD似乎要求Ca^{2+}水平设定在临界范围的膜电位所确定的适当水平。

在膜电位影响下，Ca^{2+}离子通过与特定的(*N*-

甲酰-D-天冬氨酸选择性)谷氨酸受体亚型相联的通道进入海马和新皮层神经元。这些通道通常被 Mg^{2+} 离子关闭,Mg^{2+} 离子在去极化膜电位水平被移去。在较低的去极化水平,这些通道关闭以致胞内 Ca^{2+} 浓度由于 Ca^{2+} 结合蛋白的作用或胞内储存的积累而降低。

谷氨酸受体的失敏　小脑 LTD 根本上是由于介导攀缘纤维-浦肯野细胞传递的谷氨酸受体敏感度的降低所致。与攀缘纤维刺激或施加去极化电流诱发 Ca^{2+} 锋电位相结合,经微细管用离子电泳的方法施加 *L*-谷氨酸使浦肯野细胞激活时,该细胞谷氨酸受体出现长时程的敏感性降低。同时,从平行纤维到浦肯野细胞的传递被持久压抑。这些现象揭示,在与 Ca^{2+} 进入浦肯野细胞树突相结合而从平行纤维释放的谷氨酸作用下,介导平行纤维-浦肯野细胞突触的谷氨酸受体将失敏。小脑 LTD 涉及的谷氨酸受体是 AMPA 选择性的受体亚型。

海马或新皮层 LTD 是因为 AMPA 选择性的谷氨酸受体失敏(这些受体也介导这些细胞兴奋性突触传递),还是因为突触前纤维递质释放减少所致,仍不清楚。

一氧化氮和环 GMP　在脑组织中,Ca^{2+} 离子激活钙调蛋白,钙调蛋白是激活一氧化氮(NO)合成酶所需要的。NO 转而加速鸟苷酸环化酶的活动,提高环 GMP 的水平;环 GMP 激活 cGMP-依赖的蛋白激酶。这些连锁反应可能是小脑 LTD 的基础,因为其 LTD 可被 NO 合成酶抑制剂和吸收 NO 的血红蛋白所阻遏。蛋白激酶 G 抑制剂可阻遏浦肯野细胞的 AMPA 选择性的谷氨酸受体的失敏。

LTD 在小脑功能中的作用

在小脑中,攀缘纤维传递的信号代表运动系统行使功能时所涉及的控制误差。因此,那些在该系统运动功能失误时被激活的平行纤维-浦肯野细胞突触将被 LTD 压抑。由于这些突触与运动失误有关,由 LTD 来消除这些突触的功能可导致运动执行的改善。此观点与运动学习的主要原理相一致,在运动学习中,技巧是通过重复的误差校正练习来习得的。

VOR 适应　前庭眼反射(VOR)表现出显著的适应性。在 VOR 不能补偿头部运动以稳定环境的视网膜影象的条件下,VOR 的动态特性被逐渐修饰使视网膜误差减少到最小。这种适应机制是由于小脑绒球的作用:攀缘纤维传递视网膜误差信号到小脑绒球,小脑绒球发出浦肯野细胞轴突到 VOR 的中继细胞。由视网膜误差引起的 LTD 可以改变绒球浦肯野细胞对头部旋转的反应性,因而导致 VOR 动态特性的适应性修饰。这种观点受到最近的发现的支持:在兔和猴的硬膜下注射血红蛋白消除了 VOR 的适应性修饰,而这种修饰在正常情况下为持续施加人为扩大的视网膜误差所引起。

瞬目的经典条件反射　用听觉或视觉刺激产生的兔条件或吹气诱发的瞬目反射,其中枢机制在小脑中间帆核。无条件角膜刺激诱发攀缘纤维信号,这些信号在那些传递条件刺激的平行纤维-浦肯野细胞突触处引起 LTD。如果原先经中间帆通路产生的瞬目被条件刺激驱动的浦肯野细胞所抑制,LTD 可使反射从抑制中解脱出来。已有证据支持这观点,但需要更多的信息来解释经典条件化机制的细节。LTD 参与其他形式的小脑学习很可能成为今后研究的课题。

参考文献

Artola A, Brocher S, Singer W(1990): Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 347:69-72

Crepel F, Audinat E(1991): Excitatory amino acid receptors of cerebellar Purkinje cells. *Progr Biophys Moi Biol* 55:31-46

Ito M(1989): Long-term depression. *Ann Rev. Neurosci* 12:85-102

Ito M(1991): The cellular basis of cerebellar piasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1:616-620

Stanton PK, Seznowsky TJ (1989): Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance. *Nature* 339:215-217

Thompson RF(1986): The neurophysiology of learning and memory. *Science* 233:941-947

Masao Ito

徐祥敏　译　杨雄里　校

外周痛觉感受器和慢性疼痛

正常人通常因身体组织损伤而感到疼痛。这种疼痛一般是短暂或"急性"的,只在组织损伤和修复期持续。在医学上习惯把持续几个月以上(远超过通常的伤口愈合期)的疼痛称为慢性疼痛。虽然急性和慢性疼痛可以是不同情形的结果,但在某些情

况它们有共同的基础。当产生急性疼痛的情况没有消除或进一步发展时,则产生慢性疼痛症状。虽然疼痛和损伤组织的愈合可能是相似事件的结果,共存于急性期,但两者是相互独立的。因外周损伤而导致的疼痛是由特定感觉器官的活动引起的;伤口愈合则是综合损伤组织中的炎症反应和组织再生的复杂过程。愈合可以不伴随疼痛,疼痛也可以不伴随愈合(或在其后)发生。

对损伤的反应导致传入神经成分的改变(现在所讨论的)及中枢神经系统的加工。这些改变可以在无通常伤害性刺激存在时引起疼痛,并可在无明显原因的情况下持续存在。仅有某些与长期或慢性疼痛有关的神经过程得以了解。虽然中枢因素参与慢性疼痛综合征形成的许多方面,但本评述将限于外周发生的事件。

现在被广泛接受的观点是:在正常情况下其激活导致疼痛的初级传入神经元,具有小直径的外周纤维,能有效地被物理上威胁躯体组织整体性的刺激,即伤害性刺激所兴奋。相对于其他感觉成分,这些在正常组织中的"伤害性感受器"对所有发生在其终末直接邻近区域的一般事件的阈值较高。有几类伤害性感受器,这些不同伤害性感受器间的区别在于它们对以下反应各有其独特综合,这些反应包括:(1) 对组织的明显的机械性变形;(2) 损伤细胞的足够高或足够低的温度;(3) 某些化学物质的聚集。伤害性感受器能为它以前所处的条件或反复刺激所修饰,这种情况经常发生。这些变化也产生一些新特征,这些特征导致其对通常刺激的实质性变化。

与慢性疼痛有关的应予考虑的主要外周因素是:(1) 初级传入纤维终端环境的改变;(2) 初级传入纤维终端本身的变化;(3) 神经干的纤维的改变。例如,环境的改变可为伤害性感受器终端提供持续兴奋的物质。伤害性感受器的反应性的提高可促进原来的阈下刺激产生信号。神经干损伤可破坏外周信号传入与中枢神经元传出之间的正常配置。这种情况下一些伤害性感受器可形成新的反应性(如对神经递质去甲肾上腺素的敏感性)。

伤害性感受器的敏感化

来自大多初级传入神经元的放电对持续刺激和反复刺激出现适应(反应减少),这种适应与感觉减退有关。与此对照,当重复给予有效刺激时,大多伤害性感受器"敏感化"。敏感化这词的涵义是,初级传入神经元的激活阈值变得较低(反应更易),与其通常或过去特征相比,产生的反应增大。

图 1 例示在持续伤害性热刺激期间和以后,一个"C 纤维"多模感受器(CPM)的反应所产生的敏感化。这些无髓纤维的感受终末之所以被称为多模的,因为其对强机械刺激、伤害性热刺激和许多刺激性化学物都有强烈反应。在图 1 中,较后的测试中敏感化表现为在较低的温度就产生反应,而在特定

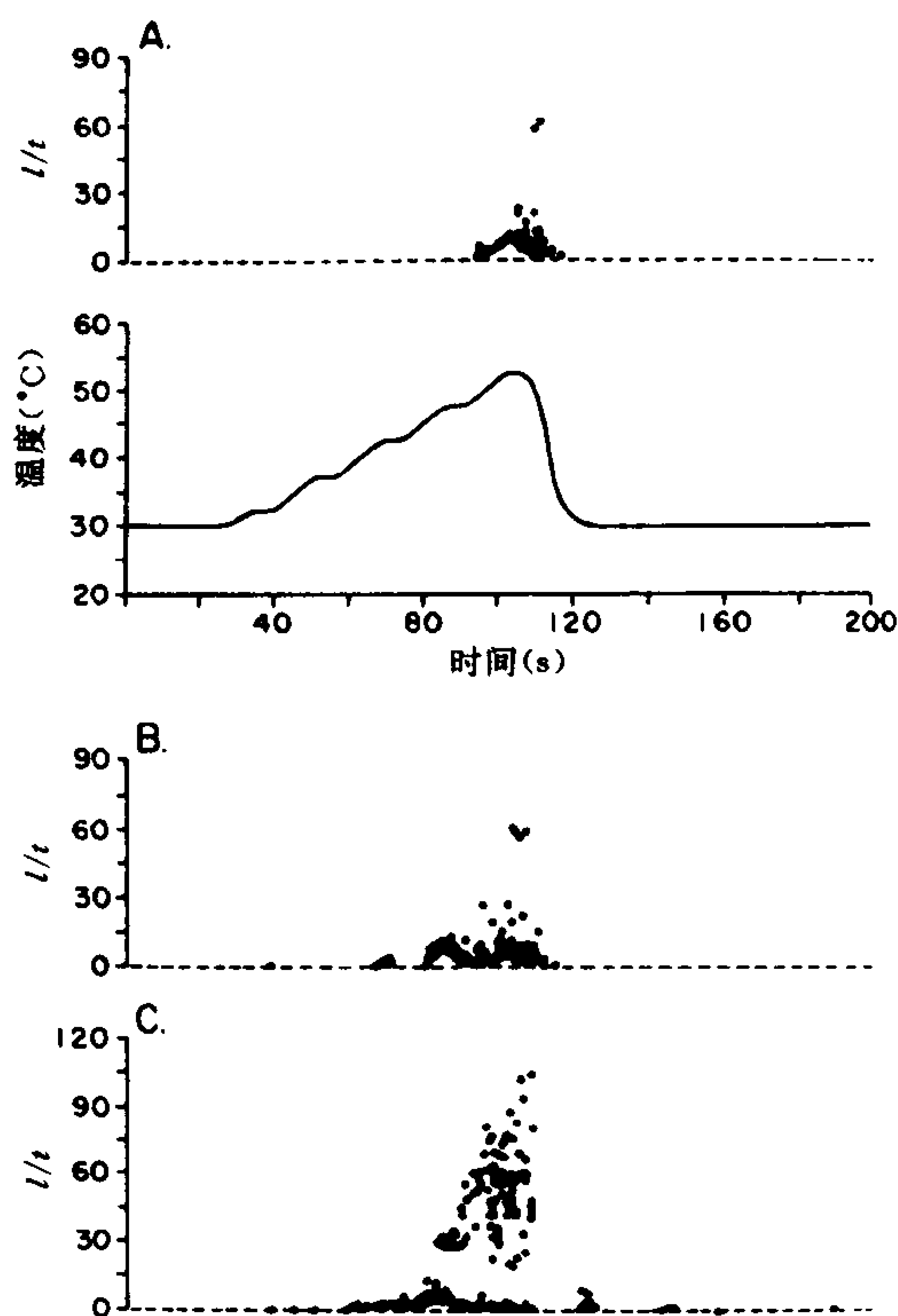


图 1 C 纤维皮肤伤害性感受器(多模型)对重复伤害性热刺激的反应。接触皮肤的热电极以 0.5℃/s的速度,按 5℃ 梯阶上升到约 50℃ 之后,主动冷却到一个中性维持温度。每次实质上相同的加热周期以 200s 间隔重复。A、第一次加热周期;B、第三次加热周期;C、第五次加热周期。通过叠加加热周期使图 B 和 C 与图 A 对齐。

温度产生比初始测试时更多的冲动。在未损伤的组织中,原先只对伤害性机械刺激有强烈反应的伤害性感受器表现出对机械刺激的敏感化,并可对重复伤害性热刺激产生反应。在动物实验性炎症研究中出现令人感兴趣的所谓"安静"或"沉睡"型伤害性感受器的概念。这类研究显示回避反应的增强,以及在发炎组织(关节,膀胱)中原来对机械性刺激不兴奋或"安静"型伤害性感受纤维出现相伴的激活。这些"被唤醒"的伤害性感受器可能代表炎症引起的一

种敏感化,并可能与痛过敏(痛觉感受的提高)的病例有关。

有些证据强烈地提示,伤害性感受器的敏感化在时间上与人的痛过敏及与动物反常行为的增强相关。总之,从这些平行性可以推断,某些形式的慢性疼痛与伤害性感受器敏感化有关,并相关联。然而必须记住,伤害性感受器敏感化的形式不止一种,并涉及一种以上的原因或机制。

炎症性机制引起的伤害性感受器的敏感化

炎症的特征是红、肿、痛,它是机械、温度、化学、或免疫性损伤的通常结果。炎症是涉及结缔组织细胞、循环细胞和神经末梢本身的一种复杂过程。其发展与一系列化学信使的释放或产生相关联,这些信使部分是次序地作用来促进各种血管和组织反应。这些物质的组合被称为"炎症汤"(这是一个使人误解的概念)。5-羟色胺、组胺、P物质(SP)、缓激肽和花生四烯酸的代谢物属于可独立或协同地引起血管扩张、血浆外渗、炎症细胞行为的改变和疼痛的物质。此外,炎症的局部环境出现胞外钾离子浓度的增强和pH降低。在这些物质中,只有缓激肽、钾离子、氢离子和高浓度组胺已被发现能独立引起疼痛。

花生四烯酸是细胞质膜的组成部分,在伴随组织损伤的细胞分解时通过代谢作用其量增加。花生四烯酸代谢的两独立通路产生前列腺素(环氧化酶通路)或白细胞三烯化合物(脂氧化酶通路)。在历史上,环氧化酶通路参与炎症是由抑制前列腺素产生的物质(吲哚美辛,乙酰水杨酸,布洛芬)的效应来表明的,这些物质已发现能缓解某些炎症症状。近来,前列腺素E_2(PGE_2)已显示可直接使皮肤的伤害性感受器敏感化。这一效应与其和炎症疼痛相关联是一致的。关于白细胞三烯在炎症中的作用和与炎症疼痛相关的潜在证据还是不充分和零碎的。

在这个意义上,局部环境中有许多可能的变化会使炎症从急性发展到慢性。在向慢性状态发展的过程中,很可能伴有发炎和产生疼痛的情况。已认识到几种导致慢性炎症的因素,包括:(1)炎症刺激物的持续存在,引起肉芽肿炎症;(2)新的内源性抗原物质由被修饰或分解的蛋白质形成,导致免疫反应的持续激活(据认为这一过程在佐剂性关节炎的进展中是重要的);(3)内源趋化性物质的产生,在炎症部位改变细胞的参与和生成。此外,结构的减弱、组织的肿胀和失去充分的血液供应,都有可能使通常非伤害性事件变为伤害性或慢性激活伤害性感受器的机会增加。

近年实验工作的一个重要经验是,在同一组织敏感化机制可因不同型的伤害性感受器而不同。因此,一个药物能有效地减轻因PGE_2过程敏感化的一组伤害性感受器所产生的炎症和炎症疼痛却无效对抗与另一药物关联的其他伤害性感受器的敏感化。这种可变性意味着对炎症疼痛很难有统一的治疗处理。在区分急性和慢性炎症疼痛相关联的过程中存在着相似的考虑,也可能有相似的机会。十一肽的P物质可急性产生血管扩张和血浆外渗,据说可促进前列腺素和缓激肽的敏感化和产痛效应。就其本身,SP似乎并不使正常组织的伤害性感受器敏感化。另一方面,已发现SP在风湿性关节炎中高于正常浓度,当SP注入慢性关节炎实验动物模型的受损关节时可促进其病变。因此,SP类物质在导致慢性疼痛的过程中可能有重要作用,而在急性致痛的过程中则不一定起作用。

部分外周神经干损伤引起的伤害性感受器的敏感化

一定比例的外周或脊神经损伤产生某些综合征,其中常由非伤害性刺激引起的"自发性"疼痛是主要症状。这些致痛疾病包括称为烧灼痛或反射交感营养不良的综合征,及与神经瘤相关的病例。10%~20%的粗外周神经创伤典型地有烧灼痛,通常出现在损伤后几天或几星期。这时间进程约与许多组织因交感去神经后所期望发生的肾上腺素能超敏相平行。从特征上来说,疼痛是由轻触或温度稍许改变所引起,常与区域性交感活动(如血管收缩和出汗)增高的征象相关联。化学或手术切断对受影响区域的交感神经支配可暂时或永久地使疼痛和其他症状缓解。伤害性感受器在这种特定形式的慢性疼痛中所起的作用还不知道,直到最近动物实验表明,在部分神经损伤不久后(从几天到几星期),受损神经的CPM单位(其他并未影响)对去甲肾上腺素和交感刺激(SS)出现新的兴奋性反应。SS也提高CPM单位因重复伤害性热刺激所产生的敏感化。α_2肾上腺素能受体的竞争性拮抗剂阻遏肾上腺素能兴奋。因此,作为部分神经损伤的后果,提高的肾上腺素能受体作用(上调)的诱发和表达似乎发生在某些未受损伤的伤害性感受器中。这种转换能解释有关的临床观察结果以及烧灼痛和其他反射交感营养不良的初始原因。在神经阻断后肿瘤形成的病例(神经瘤),相似的异常烧灼痛有时可由非伤害性刺激诱发,尽管是在神经损伤和肿胀处而不是在外周终末。在后一情况肾上腺素能的反应性已有描述,可能与部分神经损伤中出现的情况有关。

这篇评论强调的是伤害性感受器反应性的"慢

性"(持续性)变化。这些变化因伤害性感受器反应性的长期改变而使对中枢神经系统输入信号增强,并参与慢性疼痛和相关联的反应。外周伤害性感受器的敏感化或新的反应性的另一重要方面是持续增强的输入对中枢神经系统及其回路的作用。哺乳动物的神经系统尤其有显著的可塑性,在正常情况下罕见的输入不断重复可期望产生中枢改变。这种变化的可能已在初级传入纤维和脊髓背角神经元之间的突触得到显示。例如,已有良好的证据表明,初级传入伤害性感受器的几种可能的突触递质能延长突触后的兴奋作用,看起来这些较长时程的突触效应似乎需要重复或连续的突触前激活。因此,不难预期,伤害性感受器的反应性的长期改变转而与中枢回路和通路的长期改变相关联。即使初始因素明显是在外周的情况下,这样的中枢改变必然对慢性疼痛起作用。

参考文献

Sato J, Perl ER(1991): Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 251:1608–1610

Wiesenfeld Hallin Z. Hallin RG(1984): The influence of the sympathetic system on mechanoreception and nociception. A review. *Hum Neurobiol* 3:41–46

Willis W, ed(1991): *Hyperalgesia and Allodyma: The Bristol-Myers Squibb Symposium on Pain Research*. New York: Raven Press

Daniel F. B. Bossut , Edward R. Perl

徐祥敏 译 杨雄里 校

创伤后应激障碍(PTSD)的心理生物学

创伤后应激障碍(PTSD)是一种流行率和患病率均相当高的精神障碍。此病可能有多种促发因素,包括战争、性行为和躯体创伤。但是,其临床综合征表现为常见的一般的症状内容,且许多病人可以持续数年。

几乎没有什么神经生物学研究来识别严重创伤后可能发生的大脑功能的改变。临床前和临床的研究得出下列假说:PTSD综合征可能与特殊的脑部区域和神经化学系统的功能改变相关。这些假说的前提是,虽然对严重心理创伤的急性神经生物学反应是具有生存意义的适应机制;但是,这些生物学反应可以导致中枢神经系统功能持续而有临床后果的适应不良性变化。

对不可控制应激的临床前研究是很有价值的。因为不可控制应激诱发的行为改变与PTSD的症状相似(表1)。临床观察显示不可控制或不能避免的应激与严重和慢性的精神后遗症状相关。

表1 不可控制应激在实验动物中产生类似PTSD的行为改变

初期的警觉状态
学习和记忆的破坏
动作抑制
社会隔离
攻击
对应激的敏感性增加
心身疾病
免疫功能缺陷

不可控制应激的行为作用

有相当重要的证据表明,应激原缺乏预测性或控制性是特殊行为和躯体反应发生的至关重要的变量。特殊行为和躯体反应包括逃避障碍、探索减退、食欲减退、体重下降、免疫功能抑制、胃溃疡和痛觉缺失。其中特别重要的是学习缺陷,这种缺陷包括广泛的课题学习,并且常常从一种课题转移到另一种课题。缺乏应激控制而产生如此严重行为影响的分子学机制迄今不清楚。但是,最近有关学习和记忆过程的神经元机制的研究提示,长期加强和行为致敏在这点上可能是重要的。

长时程加强(long-term potentiation, LTP) 指神经突触对传入纤维一阵固定而简短的强直性刺激的持续长久的冲动反应性增加。目前,LTP已作为一种关于学习和记忆公认的机制。几项研究发现LTP能够在海马和杏仁核产生。当动物暴露在不可控制的应激中,海马的LTP受损。这就提示,不可控制的应激造成的行为缺陷在某种程度上受到海马LTP受损的影响。从中央膝状体到杏仁核的投射可以调节创伤记忆的组成,这种创伤记忆通过足部休克(a foot shock)和强烈听觉刺激配对建立。这些发现提出了这样的可能性,即杏仁核的LTP功能不良可能不仅与学习异常有关(这种学习异常与不可控制的应激有关),而且还与创伤记忆的编码(encoding)、贮存和再现有关。

有关应激和LTP互相作用的至关重要的神经生化系统还没有确立。但是,有依据表明阿片样和儿茶酚胺系统与应激诱发的海马LTP损害的发生

机制相关。杏仁核在记忆的去甲肾上腺素和阿片样物质调节中的关键作用的研究结果,也与杏仁核LTP的研究一致。

行为致敏 急性不可控制的应激导致机体对随后的应激原或相关的刺激发生致敏。致敏的发生主要与最初应激时的记忆和这种经验所激活的大脑激素、神经生化(如去甲肾上腺素)系统相关。创伤记忆的强度与创伤激活的关键性神经生化系统的程度相关。

神经生化系统调节不可控制应激的作用

不可控制的应激使多个神经递质和神经多肽发生大量改变。目前,在这方面做得最好的研究是去甲肾上腺素、苯二氮䓬、多巴胺、阿片样物质和丘脑-垂体-肾上腺(HPA)系统。

去甲肾上腺素神经元功能

不可控制的应激导致蓝斑、边缘系统(下丘脑、海马、杏仁核)和皮层的去甲肾上腺素代谢速率局部性增进。但是,当动物掌握了一种有效地减少应激的应付手段,通常去甲肾上腺素代谢速率增加就不会发生。蓝斑可能起某种特别重要的作用,因为它的激活与焦虑和害怕状态相关。受蓝斑支配的边缘系统(丘脑、杏仁核、海马、中隔、下丘脑)和皮质区域均与应激的适应反应的发生相关。一系列研究表明,不可控制的应激使蓝斑神经元对兴奋刺激的反应性增加,而可控制的应激则没有这种现象。

致敏和去甲肾上腺素功能 有人指出对重复应激的行为过敏可能与去甲肾上腺素功能变化有关。有证据表明,环境刺激可以诱发去甲肾上腺素神经元系统致敏或条件化,这种环境刺激与先前的不可控制应激正好相匹配。中性刺激与不可逃避的电击相匹配,使得大脑去甲肾上腺素代谢增进和产生类似于电击所致的行为缺陷。

临床意义 基于退伍军人中PTSD患者对战争相关的听觉和视觉反应的实验材料,心理生理学研究证实这些患者的自主神经或交感神经系统的活性亢进。而且多项心理生理学研究发现活性亢进只针对战争相关的刺激,而对其他与战争不相关的刺激则无反应。这些资料与下面的假说相符,即PTSD病人活性亢进可能同特殊创伤刺激的条件化或过敏反应相关。

神经内分泌研究和外周儿茶酚胺受体系统研究也显示PTSD患者外周交感神经系统活性调节不良。实验证明,战争退伍军人的PTSD患者24小时尿去甲肾上腺素的分泌,明显地高于正常对照者、精神分裂症和重型抑郁症患者。与此一致的研究发现,PTSD患者的血小板α-2肾上腺素能受体密度降低。也许这是适应性"下调"(downregulation),作为对内源性儿茶酚胺循环水平缓慢升高的反应。

有关脑部去甲肾上腺素功能的较好的探究方法是测定α-2肾上腺素能受体颉颃剂——育亨宾(yohimbine)对行为、生化和心血管反应的影响。正如临床前研究所指出的,战争退伍军人对育亨宾的行为反应增加。PTSD患者对育亨宾诱发的惊恐发作和往事穿插(flashbacks)频率增高,而这种情况又不能用并发惊恐障碍来解释。PTSD患者中育亨宾诱发的惊恐发作的发生率近似于在惊恐障碍患者中观察到的。与此相反,在正常对照者、精神分裂症、重型抑郁症、普通焦虑症或强迫症患者中,育亨宾几乎不产生惊恐发作。这些发现表明PTSD和惊恐障碍(panic disorder, PD)在去甲肾上腺素功能调节方面有相类似的病理生理改变。但是,两者病因不同,惊恐障碍可能主要源于遗传因素,PTSD则主要源于严重的环境创伤。

多巴胺神经元功能

无法避免的急性应激使得特殊脑区部位的多巴胺(DA)代谢增加。但是同去甲肾上腺素能系统相反,迄今还不清楚多巴胺系统对应激的反应是否与应激原的可控性有关。

应激反应涉及的大脑主要的DA系统是额叶前部的皮层。与边缘系统和纹状体的DA区域比较,中间皮质神经元优先为应激所激活。与去甲肾上腺素能系统比较,有关DA神经元在应激原致敏中的作用,目前资料甚少。

临床意义 因不可控制应激引起的中间皮层DA神经元功能增进,增加了这个区域所调节的行为在PTSD中有所表现的可能性。因此,在PTSD病人中常见的警觉增高(hypervigilance)和偏执可能与额叶皮层DA神经元活性亢进相关。

病例报告和小样本描述都报告了在纳粹集中营的幸存者中、在越南战争的退伍军人中、在柬埔寨的难民中出现与创伤相关的精神病。儿童或成人期的心理创伤可以加重精神疾病的病程,或者使精神分裂症病人对精神药物产生抵抗作用。

上述研究指出多巴胺激动剂可能加重PTSD症状。慢性应激或给予可卡因对DA功能有相似的影响。对动物每日进行应激试验会增加其对可卡因或苯丙胺的运动反应(locomotor response)。PTSD病人对这些药物可有潜在的行为反应,表现为摄入可卡因或苯丙胺后,他们可能更易发生精神病或者偏执。

内源性阿片系统的功能

不可控制的应激对内源性阿片功能的主要行为影响是应激诱发的痛觉减退(hypoalgesia)。这些影响在某种程度上可能受到应激诱导释放的内源性阿片的调节,因为应激诱发的痛觉缺失(analgesia)可以被纳曲酮(naltrexone)阻断,并且对吗啡交叉耐受。急性不可控制的应激后阿片多肽类物质升高。

临床意义 在非创伤的人群中,纳洛酮(naloxone)能逆转有害的足部休克、长距离奔跑后以及解决失控难题期间应激诱发的痛觉缺失。同样,在越南战争退伍军人中的PTSD,也显现纳洛酮逆转由紧张战争题材电影诱发的痛觉缺失。这些发现与阿片调节PTSD病人应激诱发的痛觉缺失的推论一致,也与二战期间对伤员的观察相吻合,其时,和受较轻微伤的非军人比较伤员所用麻醉药的剂量较少。

PTSD中内源性阿片的作用也与观察结果一致,阿片在许多受伤的退伍军人中成为优先滥用的物质。某些研究提出,外源性阿片物质通过降低蓝斑发放率(firing rate)来降低中枢去甲肾上腺素分泌量,从而减轻PTSD警觉亢进的症状。另一方面,阿片戒断与中枢去甲肾上腺素能活性增高相关,也与PTSD症状增进相关。

苯二氮䓬-GABA系统的功能

近年资料指出,脑部苯二氮䓬-GABA受体功能可能与不可控制的应激相关。苯二氮䓬类药物如罗拉西畔和氯氮䓬阻止不可控制应激诱发的行为缺陷的发生。另一方面,反向苯二氮䓬受体激动剂β-咔唑(beta carboline)、FG7142(*N*-甲基-β-咔唑-3-石炭酰胺),产生与不可控制电击相似的行为缺陷。

现已发现,不可控制电击诱发的行为缺陷与GABA受体调节的氯离子外流减少、去极化诱发的海马GABA释放和大脑苯二氮䓬受体封闭相关。

也有报道不可控制电击后,大脑皮层中低亲和力$GABA_A$受体密度降低,氯离子外流和吸收降低。这些现象的机理迄今不明,可能是内源性调节物苯二氮䓬-GABA受体复合物发生变化,或者在受体水平上发生某些分子改变的缘故。

临床意义 苯二氮䓬类药物用于PTSD的治疗,特别是急性创伤病人的治疗,有着悠久的历史。这些药物在急性创伤后期,对焦虑的控制和睡眠恢复是有效的。但是,苯二氮䓬类药物对慢性PTSD的疗效迄今不清。

5-羟色胺系统的功能

有几项研究提出,不可控制的应激所诱发的行为缺陷可能累及5-羟色胺系统的活性改变。资料表明,某些类型的应激刺激脑部5-羟色胺神经元的活性。另外,应激也改变不同的5-羟色胺受体的密度。通过不可逃避的电击后大鼠皮层内^3H标记的丙咪嗪结合是降低的。急性肢体固定的刺激(immobilization stress)使同一脑区的5-羟色胺$_2$($5\text{-}HT_2$)结合点增多。

临床意义 资料表明5-羟色胺对心境(情感)的调节和攻击行为、冲动行为、强迫行为等一系列功能可能起着重要的作用,并且与PTSD相关。因此,从某种程度上,PTSD病人的抑郁、攻击、强迫思维和强迫行为的高罹患率可能是5-羟色胺神经元功能不全所致。

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能

在实验动物中多种应激导致ACTH和皮质类固醇水平升高。短暂应激诱发的肾上腺皮质亢进的机制可能涉及海马糖皮质受体下调。

初步的证据表明,不可控制的应激所产生的学习缺陷可能与升高的糖皮质素对海马神经元的毒性作用有关。对这一主张最有说服力的依据来自最近两项对非洲灰尾猴的研究。一项研究发现,经历持续的社会应激后而自动死亡的灰尾猴,其优势半球的海马有明显的变性。另一项研究发现,给灰尾猴投入糖皮质素,海马产生非常类似的病变。

临床意义 临床证据表明,人类急性创伤后糖皮质素水平能极度升高。但迄今不明这么大量的糖皮质素水平升高是否足以产生在灵长类所见的海马病变。MRI(核磁共振)能测量PTSD病人的海马体积,可以用来评估这种可能性。

在慢性PTSD病人中有关HPA轴功能变化的资料甚少。同健康人和其他精神障碍者比较,PTSD病人的尿游离皮质醇水平可能是降低的。有人发现PTSD病人的淋巴细胞的糖皮质素受体可能升高,这一发现与PTSD病人尿游离皮质醇水平降低正好相呼应。

已设计数项调查研究用于评估PTSD中HPA系统的调节机制。一项小样本研究发现,PTSD病人的ACTH对CRF的反应是迟钝的,但其血浆皮质醇水平却是正常的。另外,初步的研究依据表明,某些PTSD病人可能对地塞米松抑制试验过度敏感。综合考虑这些研究结果提示,慢性PTSD中抑制CRF和ACTH功能的中枢抑制机制可能增强。这与临床前研究显示的慢性应激产生适应性HPA反应相一致。

尽管有上述这些发现,但是,也有证据表明

PTSD皮质醇的明显升高可能为强烈的情绪刺激和药物激动剂如育亨宾激发所致。因此,需要进一步研究来阐明急性和慢性PTSD时HPA轴的功能与基本活动的关系,以及刺激和抑制过程中的调节机制。

评论

临床前的研究有力地提示,急性、严重的心理创伤可以导致去甲肾上腺素、苯二氮䓬、阿片、多巴胺和HPA诸系统同时互相影响的功能改变,并产生表2所概括的行为和生理反应。由创伤所引出的恐怖、焦虑和自主警觉可能系去甲肾上腺素和苯二氮䓬系统的紊乱所致。

表2 严重应激神经生化反应与PTSD主要症状关系

神经生化系统	功能变化	涉及的脑区	PTSD症状
去甲肾上腺素	局部肾上腺素代谢速率增高、蓝斑神经元反应性增高	蓝斑、海马、杏仁核、下丘脑、大脑皮层	焦虑、害怕、自主唤起亢进、"战斗或逃跑"准备、创伤记忆的编码、感觉运动反应的易化
多巴胺	额叶皮层和斜向神经核多巴胺释放增加,中间皮层多巴胺神经元激活	前额叶皮层斜向神经核	
阿片	内源性阿片释放增加 mu阿片受体密度降低	大脑导水管周围的灰质、大脑皮层杏仁核	痛觉缺失、情绪迟钝、创伤记忆编码
下丘脑-垂体-肾上腺	糖皮质激素水平急性升高 皮质激素释放因子升高	海马、蓝斑、杏仁核	代谢激活、习得的行为反应、焦虑和害怕反应

作为对创伤的反应,与行为有关的注意增强(hypervigilance)可能与前额叶多巴胺神经元活性被应激激活有关。创伤患者痛觉缺失降低了疼痛的敏感性,常常与躯体和心理创伤相关的迟钝的情绪反应,均可能与应激导致内源性阿片样物质释放增加有关。

躯体和心理创伤使得脑部许多神经化学系统和结构同时发生变化,而这些变化又产生许多行为反应,这些行为反应可能表示机体处在危险环境时作出的对生存至关重要的适应反应。害怕、自主警觉增加、痛觉缺失和注意增强将促进机体对威胁作出合适、快速的行为反应。创伤诱发的皮质醇增高可以促进代谢激活,而这种代谢激活对维持生理需要、避免进一步伤害和生存都是必需的。去甲肾上腺素和阿片系统的激活可能与创伤记忆的编码有关,从而促进机体对未来的危险作出合适的行为反应。

慢性神经生物学结果

虽然这些神经生物反应在最初是有益的,但是,长期来讲似乎是消极的结果,这些神经生物反应可引起许多慢性症状(表3)。去甲肾上腺素能神经元的急性激活可以导致一个系统对应激产生持续、过度的反应,这种应激可以与最初的创伤相关或者不相关,并导致慢性焦虑(如惊恐的发作)和警觉亢进。临床前研究支持这一观点,发现应激诱发的α-2自主受体功能不全,去甲肾上腺能神经元对应激源致敏。

表3 严重的不可控制应激产生的持续适应不良的神经生物学结果

结果	神经生物机制	相关的临床表现
致敏的神经化学和行为反应	代谢速率	焦虑、往事穿插、警觉增高,酒精、阿片和苯二氮䓬类药物可减少上述症状
	多巴胺:对重复应激前额叶增加多巴胺代谢	持续的注意增强,可表现为对增加多巴胺代谢的药物如可卡因的反应增强。并且在PTSD病人中产生强烈的偏执
	阿片:不强烈的应激后发生痛觉减退	可表现为报答从属行为受损应激诱发的持续痛觉减退和情绪迟钝
神经毒性	HPA:与糖皮质激素相关的、应激诱发的海马损害	持续的学习和记忆困难

往事穿插(flashback)和其他分离现象也可能与去甲肾上腺素能系统慢性活动亢进有关。由于最初的创伤记忆编码可能与去甲肾上腺素能活性增高有关,多种激活去甲肾上腺素能神经元的应激源可以唤起这些创伤记忆,发生往事穿插。最近的临床研究支持这一观点,即在PTSD中识别对育亨宾增强的行为和生物化学反应。

需要进一步研究来识别应激易感性的个体差异。易感性的因素可能与特殊的基因影响和环境影响有关。例如,任何与应激反应关连的脑区和神经化学系统的遗传异常使得个体对创伤更加过敏。而且,以前的应激暴露通过多种神经生物学机制,可以改变以后的应激反应。也许最重要的是需要应用创

伤应激的精神生物学的新知识，来发展对 PTSD 更为有效的治疗方法。

参考文献

Charney DS. Deutch A, Krystal JH. Southwick SM, Davis M(1993): Psychobiological mechanisms of Post Traumatic Stress Disorder. *Archives General Psychiatry* (in press)

Krystal JH, Kosten TR, Perry BD, Southwick S, Mason JW, Giller EL (1989): Neurobiological aspects of PTSD: Review of clinical and preclinical studies. *Behav Ther* 20:177 - 198

LeDoux JE, Romanski L, Xagoraris A: Indelibility of subcortical emotional memories. *J Cog Neurosci* 1: 238 - 243

Maier SF(1986): Stressor controllability and stress induced analgesia. *Ann NY Acad Sci* 467:55 - 72

Maier SF, Ryan SM, Barksdale CM, Kalin NH(1986): Stressor controllability and the pituitary-adrenal system. *Behav Neurosci* 100:669 - 674

McGaugh JL (1989): Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Ann Rev of Neurosci* 2:255 - 287

Roth RH, Tam S-Y, Ida Y, Yang J-XX, Deutch AY (1988): Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann NY Acad Sci* 537:138 - 147

Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE(1990): Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10:2897 - 2902

Shors TJ, Seib TB, Levine S, Thompson RF(1989): Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation (LTP) in the rat hippocampus. *Science* 244:224 - 226

Simpson PE, Weiss JM(1988): Altered activity of the locus coeruleus in an animal model of depression. *Neuropsychopharmacol* 1:287 - 295

Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, Heninger GR, Charney DS (1993): Abrnomal noradrenergic function in post traumatic stress disorder. *Archives General Psychiatry* (in press)

Tsuda A, Tanaka M(1985): Differential changes in noradrenaline turnover in specific regions of rat brain produced by controllable and uncontrollable shocks. *Behav Neurosci* 99:802 - 817

Uno H, Tarara R, Else J, Suleman M, Sapolsky R (1989): Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 9: 1705 - 1711

VanderKolk B, Greenberg M, Boyd H, Krystal J (1985): Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: Toward a psychobiology of post traumatic stress. *Biol Psychiatry* 20:314 - 325

Dennis S. Charney, Steven M. Southwick, John H. Krystal

施慎逊 译 蒋雨平 校

肌养蛋白与杜兴(Duchenne)肌营养不良

临床特征

杜兴(Duchenne)肌营养不良(DMD)亦称假肥大性肌营养不良或进行性肌营养不良，在男性中的发病率为 1/3500，也是最常见的人类致死性 X 性连锁疾病，该病由 Guillaume Duchenne 于 1852 年首次描述，William Gowers 于 1879 年发现其遗传型。1955 年又报道了一种类似但相对较轻的称为贝克尔(Becker)肌营养不良症(BMD)，现认为是一种变异型。

临床 DMD 表现为男孩在 2～5 岁时出现肌张力降低和骨骼肌无力，通常学走路和跑步较晚，由坐而立时经常靠机械性帮助，呈典型的"Gower"征，行走时由于臀部肌肉无力而呈鸭步，并发展为假性肌肥大，通常表现在腓肠肌。诊断学研究包括血清肌酸磷酸激酶水平测定及肌肉活组织检查，前者较正常升高约 100 倍。进而患者出现轴向近端肢体肌肉进行性无力及肘、膝和髋部肌肉挛缩。由于胸廓变形和呼吸肌受累，大多数男孩在 10～12 岁时即靠轮椅生活。其他相关症状包括可能由于平滑肌受累所引起的胃肠道症状和心脏症状。5～6 岁就出现心肌病变，引起心动过速和心电图上明显的 R 波右轴偏离。患者多在 30 岁时死于进行性的呼吸衰竭和少见的心力衰竭。

个案报道和群体调查都证实一种轻微的、非进展性的认知障碍是 DMD 的共同特征，IQs 平均为 82～85。这种认知障碍与肌肉疾病的病程和程度无关，与其他患慢性疾病和类似严重的神经肌肉疾病

如脊肌萎缩症患者相比，有明显的差异。认知障碍似乎是相同基因缺失的表现，后者引起的肌肉疾病不是环境所致的偶发症状或相邻基因缺失所致，中枢神经系统无病理改变。

贝克尔(Becker)肌营养不良大约为DMD发病率的十分之一，两者有许多相同的临床特征。诊断依据是在30岁前的肌无力症状，肌酸磷酸激酶升高(25～200倍)，肌电图呈肌病变特征和肌活检组织学改变。典型的BMD病人在20岁时尚能行走，并可生存至50～60岁。心肌病变也是BMD的一个特征，尽管尚无足够大量的调查，但也可能存在着某种程度的认知损害，临床严重性和病程差异很大，从与DMD同样严重到很轻微的症状，因此在某些病例中BMD和DMD的临床鉴别相当困难。

DMD和BMD的肌肉活检均表现为典型的肌病特征。早在1岁时就可出现肌纤维大小的明显变化和肌纤维间的结缔组织轻度增生。数年后表现为成束的肌纤维肥大，纤维断裂，中央成核，纤维坏死和大量的嗜碱性增生纤维，肌纤维间的结缔组织明显增加，表现为肌肉假性肥大和含淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和肌细胞核的细胞浸润，晚期活检肌纤维稀疏、萎缩，收缩部分被致密的结缔组织层和脂肪代替。

分子遗传学

虽然经过几十年的不懈努力，但尚未进行针对生化或分子水平的病理学研究，从而成功地发现与其相一致的病原学异常。80年代初，几个实验室从事“反向”研究方法，来发现引起DMD的基因缺陷。这种方法称为“逆向遗传”，即寻找其基因缺陷而不管是否是已知基因产物。这种方法是从肉眼可见的染色体异常的DMD病人的基因中获得DNA，采用差减杂交技术来分离这种存在于正常人而在患者中缺失的DNA序列。与许多有可能确定引起DMD基因片段患者的DNA相比，类似的结果见于一例X染色体易位引起的DMD患者DNA研究。此基因完全确定后有以下几个明显特征：它是目前人类基因组中所确定的最大基因，含有240万个碱基对，有大约70个外显子转录的mRNA含1.4万个碱基对，其间有大量的内含子。

引起DMD的基因确定后，就有可能确定各种组织中所转录的mRNA程度在骨骼肌、心肌和平滑肌中含量最高就不足为怪了，因为它们是DMD病理损害最明显的组织。脑组织中只有少量发现，其他组织则很微量。基因确定后，其翻译产物特征可以直接从核苷酸序列中推断出来(图1)。这种分离出的称为肌养蛋白的分子含有3 658个氨基酸，与肌凝蛋白、血影蛋白和加帽蛋白序列有惊人的相似。其N末端序列的同源性提示此区可能是肌动蛋白结合位点，其中央部分为109个氨基酸的24个重复单位，如同血影蛋白所见，提示为杆状细胞骨架蛋白，插在杆状区的四个脯氨酸富含区可以铰链形式增加其弯曲性；C末端具有物种间高度保守的特殊

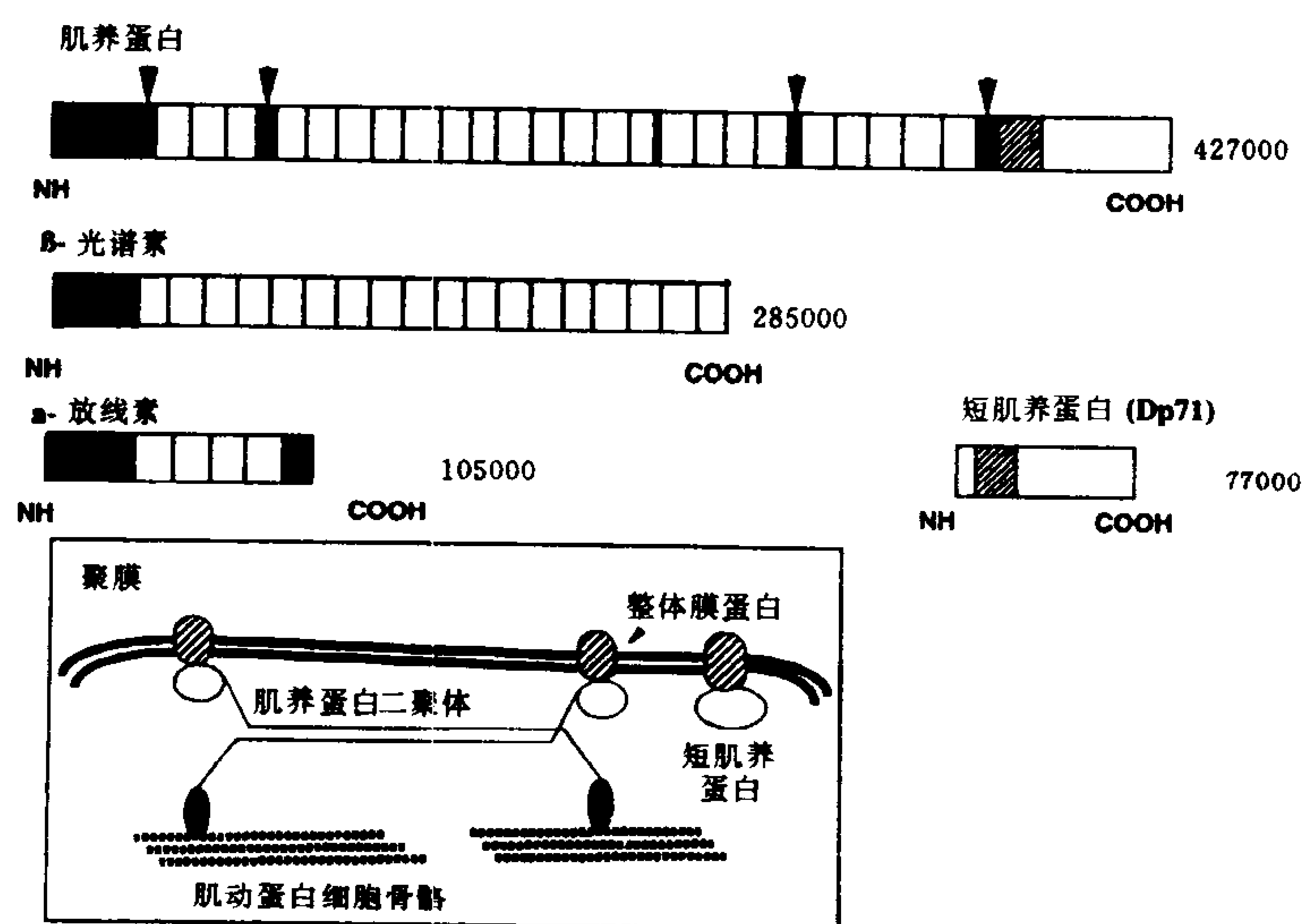


图1 肌养蛋白及其三种相关蛋白位点结构的简图。箭头示脯氨酸富含区。黑框示肌动蛋白结合区。中空框示中央重复位点。C末端为肌养蛋白的特有结构。末端空白框和斜线框示半胱氨酸富含区。插图示肌养蛋白、膜嵌入蛋白和细胞骨架肌动蛋白的可能联系。

序列,但其功能尚不明确。超微结构研究表明C末端是膜结合区,最近通过对与肌养蛋白有关的糖蛋白的研究可能会发现某些膜结合机制。上述功能似乎都与细胞骨架蛋白作用一致,即将质膜蛋白或嵌入蛋白连接于肌动蛋白支架。



图2 鼠骨骼肌肌养蛋白的免疫荧光检测。显示肌纤维膜下存在免疫反应物质。白色箭头示神经肌肉接头处。比例尺=30μm。

根据推测的肌养蛋白氨基酸序列,采用细菌融合蛋白技术和肽合成法,制备相应片段及其抗体。其抗体正用于 Western 分析和免疫细胞化学方法,以便检测正常组织蛋白中存在的肌养蛋白基因产物。免疫印记法已证实肌养蛋白是一个非常大的蛋白,骨骼肌、心肌及平滑肌含量最多,但即使在这些组织中,肌养蛋白仍然含量极微,仅占总蛋白的0.002%和膜相关蛋白的5%。脑组织中含量更少(0.001%~0.0001%),其他组织的痕迹可能与血管平滑肌有关。

光镜和电镜下骨骼肌免疫组化研究显示肌养蛋白全部位于肌纤维浆膜下,即肌膜下(图2),特别是聚集在某些特化性膜部位,如神经肌肉接头和肌腱接合部。在神经肌肉接头处,肌养蛋白主要位于接头折叠处沟内,与乙酰胆碱受体相分开,这样,似乎并不直接影响受体分子的固定。未发现肌养蛋白与胞浆成分或T管系统有关,它在骨骼肌、心肌和平滑肌中的分存基本相似,均位于肌膜下。

DMD患者的认知障碍以及体外神经元和胶质细胞发现肌养蛋白及其 mRNA 使人考虑到它在神经系统的分布问题。尽管直观上它存在于神经元内,但血管和胶质细胞的变化也可能对神经功能产生间接的影响。免疫细胞化学研究显示皮层神经元确实存在肌养蛋白,尤其在海马锥体细胞和小脑浦肯野细胞内(图3)。这些细胞中,肌养蛋白呈斑点状沿着神经细胞体膜和树突分布。肌浆内,轴突、胶质细胞和髓鞘无免疫活性。许多神经元如小脑颗粒细胞,丘脑、下丘脑和纹状体神经元似乎都不含有肌养蛋白,即使有也是相当低水平。光镜下肌养蛋白多位于有限的突触后亚单位,电镜下免疫金标记的冰冻切片也与此一致。皮层神经元突触的分布可能是所观察到认知障碍的基础。

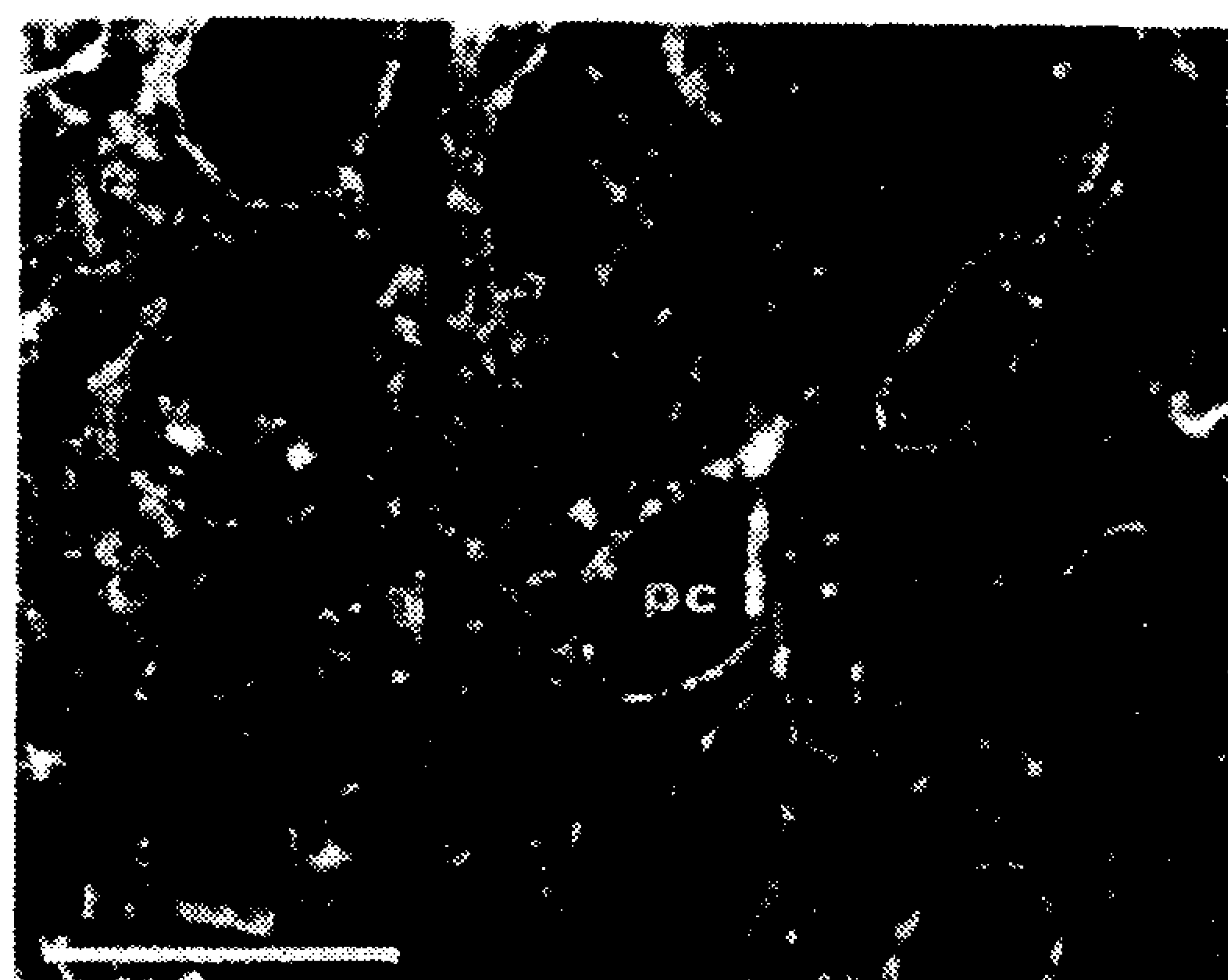


图3 鼠大脑皮层肌养蛋白免疫荧光检测。锥体细胞核周和近端轴突有很强的免疫反应。比例尺=20μm。

分子-病理学基因的联系

肌养蛋白基因的发现和测序有可能对DMD的BMD病人的遗传缺陷进行详细的分析,这个超乎寻常大的基因足以解释由于新突变而引起该病的高发性。约65%的患者为部分基因缺失,某些区域更易出现,但整个基因也可发生缺失。大约5%的病人为基因复制,其余30%据认为是在RNA加工信号上出现点突变或异常。通常,DMD和BMD患者中肌养蛋白分子的特殊部位缺失并不会完全导致某种表型的出现。此外,一直没有可靠证据表明认知障碍或其他任何临床症状与某种特殊缺失有关。

蛋白质水平的研究已证明,具有DMD临床症状的患者几乎检测不到肌养蛋白,而在BMD患者中肌养蛋白更为少见或是出现结构改变异常大小的肌养蛋白。大多数病例中,准确的突变图谱显示DMD患者肌养蛋白无论是部位或大小上的变异都会改变阅读框(即RNA的三联识别码)而产生无意义的产物并很快降解。同一区域的反向缺失,即使相当大也不改变阅读框而只产生一个改变了的肌养蛋白分子,并与BMD的表型有关。如果存在一些肌养蛋白,即使很少的量或者大小异常都可产生轻度的疾病。少数病

人不在读框假说之列,由于大量的框内缺失或 RNA 剪切机制存在,避免了可引起框架易位的某些缺失效应。因此,基于上述 DMD 和 BMD 分子的描述,有可能对 95%以上的患者作出预后判断。

除了经验之谈外,导致 DMD、BMD 表型的确切机制仍然是推测的。与细胞骨架组分的结构同源性及其相当一致的肌膜下分布特征提示肌养蛋白可能起着固定浆膜的作用,尤其在收缩和舒张过程中。因此假设肌养蛋白缺失可能使肌细胞膜受到机械性损害,形成孔道,Ca^{2+} 内流,结果引起细胞死亡。肌纤维的不断丧失和纤维化,导致生肌细胞再生丧失,以及结缔组织由于细胞慢性损伤刺激而增生。以上推测可有几个明显含义:① 运动对 DMD 肌组织有害;② 肌养蛋白及其基因替代可终止其病理进展;③ 通过预防肌纤维化可减缓病程进展。

肌养蛋白家族

进一步的研究表明,将肌养蛋白视为单一分子种类是过于简单化了,一些组织中检测肌养蛋白基因转录的 mRNA,显示该分子两端有多种剪切形式,尤其令人感兴趣的是在脑内发现的呈现第一个外显子替代形式,该外显子大部不被翻译,只编码三个新的氨基酸,因此它不反映主要的结构改变,但提示一个独立的调控过程基础。与被替代的脑内第一个外显子有关的第二个启动子位点的发现也证实了这种可能性。肌肉和脑中的转录分布似乎是不同的:前者在培养的胶质细胞,而后者在神经元中。很可能还有其他的替代剪切形式,并有各自的分布。除了那些相当类似的肌养蛋白改变的剪切形式外,还有一种很小的有特殊组织分布的肌养蛋白基因产物(相对分子质量小于 100×10^3)。有些似乎在中枢神经系统和无收缩性的内脏组织内更丰富些。而全长的肌养蛋白基因转录在功能和结构上可能有完好的相似性,而大分子中的 C 末端片段的小片转录本则可能具有明显的功能差异。此外,造成 DMD 和 BMD 的位点缺失可能或不可能依赖其部位影响小片段肌养蛋白基因转录。最后,至少有一种被称为肌养相关蛋白与肌养蛋白结构相似,它被编码在第六条染色体上。这种蛋白质也具有特异的组织和细胞分布,与肌养蛋白极为相似,可能具有某些相同的功能。因此,尽管 DMD 和 BMD 显然是由于肌养蛋白缺失所致,但肌养蛋白仅是或多或少相类似的蛋白质家族的指标而已,家族中大多数成员的功能和疾病之间的相互联系仍待探讨。

参考文献

Emery AEH(1988): *Duchenne Muscular Dystrophy*, 2nd ed. New York: Oxford University Press

Ervasti JM, Cambell KP(1991): Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell* 66: 1121 - 1131

Hoffman EP, Kunkel LM(1989): Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker dystrophy. *Neuron* 2: 1019 - 1029

Monaco AP, Kunkel LM (1988): Cloning of the Duchenne/Becker muscular dystrophy locus. In: *Advances in Human Genetics*, Harris H, Hirschorn K, eds. New York: Plenum, vol 17, pp61 - 98

Hart G. W. Lidov, Louis M. Kunkel
曲　仲　译　路长林　校

安吉尔曼(Angelman)综合征

1965 年英国儿科医生 Harry Angelman 报道了三例有严重精神发育迟缓、强笑、抽搐和有相似面容为特征的患儿。三例患儿均有抽跳性和共济失调性动作,而且又由于很像木偶,故称之为"木偶儿童"。以后在 Bower 和 Jeavons 的报道中,将这些情况称为"快乐木偶综合征"(happy puppet syndrome),而且这名称一直普遍沿用达 20 余年,但在这段时间里本病报道较少。1987 年 Kaplan 和 Magenis 两位细胞遗传学家分别发现本病几位患儿中染色体 15 的 15q11—q13 区有缺陷。从此以后,本病的诊断容易了,报道也多了起来,并不是原来设想的那么罕见,估计发病率为 1/20 000。由于照料这些患儿的医护人员不喜欢"快乐木偶"这一称呼,故改称为安吉尔曼(Angelman)综合征。

安吉尔曼综合征的特殊临床征象(见表 1)为小头、枕部扁平、水平枕部沟;宽嘴、持久张嘴、似略带笑意、上唇薄,由于持续的伸添舌头使牙齿间有很大孔隙,初生牙列向外斜成为弓形;下颌不大但突出,颏部尖;面颊短小、眼睛深陷。虽然安吉尔曼综合征患者间存在许多类似征象,而且本病与其他染色体异常疾病的患儿也存在许多类似征象,所以尽管面容类同一目了然,但不能单凭面容,不考虑其他特殊行为和神经征象就作出本病的疾病诊断。面容发育随年龄增长而变化,安吉尔曼综合征患儿的面容并不类同,但随年龄增长后的患儿面容演变得相当类同。随着面形拉长,下颌变得更加突出,张口更阔,

可能成为长久略带笑意和持续伸添舌头的缘故。在年长患儿,突出的下颏是明显的征象。安吉尔曼综合征中色素沉着不足是常见征象,所以半数以上患儿呈金发、碧眼、皮肤比其他家族成员淡白。眼内色素缺乏导致眼球震颤和斜视,并在少数病例中造成视力下降。

安吉尔曼综合征患儿的父母通常在患儿约6个月时才注意到生长发育有问题。怀孕和分娩虽正常,但新生患儿平均比他们健康的同胞兄妹轻200g。产后第1个月,75%患儿存在明显的喂食困难,不能吮吸母乳,常有严重的胃食管反流。运动发育通常比同龄儿童迟缓,12个月时会坐,22个月时会爬,39个月时方能独立行走。80%安吉尔曼综合征患儿出现难以控制的癫痫,抽搐通常在18～24个月时开始,且各种类型的癫痫均可出现。许多病例中,癫痫的常见诱发因素有发热、出牙和疲劳。此外,常有持续数周时间的严重的癫痫持续发作,以后至少有数月的间歇期不发作抽搐。即使无抽搐发作时,所有病例的脑电图均异常,Boyd等已完好地记下脑电异常发放的变化。癫痫发作的严重程度和脑电图变化与年龄相关,随着年龄增长发作次数减少。10岁以后抽搐发作次数减少,甚至可能完全停止。

安吉尔曼综合征患者有跨步过大,下肢僵直的特异步态。两手上举时腕部呈下垂倾向,尤其在高兴时更为如此。患者有明显的共济失调,神经系统检查还可发现躯干张力低,而四肢肌张力增高、反射亢进,并可能因此发生挛缩。CT扫描正常或示轻度脑萎缩。在某些病人中进行MR扫描,偶可发现异常信号。

言语对于安吉尔曼综合征患儿是一个困难的领域。英国的一次85例患儿研究表明,没有一例对象能说出超过5个单词,绝大多数说不出一个单词或仅说出一个词。一些患儿用示意或本能的手势进行交流。听懂语言能力比表达语言好一些。智能评估困难,因为缺少合适的能用于测定无词语儿童的智能的评分表,但明显有严重的精神发育迟缓。

对安吉尔曼综合征病理的了解相当局限,因为此病近代儿科文献记载很少,许多成年患者亦未被发现。安吉尔曼综合征患者一般保持良好的健康状况。文献记载中仅有一例报道了详细的尸检发现。这例21岁的尸检对象死于肺炎,其大脑重910g,小于正常。脑回形态正常,但呈轻度脑萎缩。大脑皮层的突触树样结构简单。最典型的表现为明显的小脑萎缩,浦肯野细胞和颗粒细胞的缺失和广泛的神经胶质增生。神经生化的研究表明,小脑皮层内γ-氨基丁酸(GABA)含量下降,额叶和枕叶皮层内谷氨酸含量增高。该患者临终时刻曾服用6种不同的抗惊厥药物,因安吉尔曼综合征的症状早发,可说明小脑发育障碍,不是药物造成的变性。尚须进一步研究以支持这仅有的发现,但该文提示在安吉尔曼综合征病理中GABA的减少有潜在性意义,近代文献认为染色体15q11—13区正好也是安吉尔曼综合征中的缺陷区,其中的一个基因是一个GABA受体的亚型。

对几百例安吉尔曼综合征进行了详细的高分辨的细胞遗传学分析后发现其中60%的病例有从母系衍生来的染色体15q11—13的明显缺陷。恰好与普拉德-威利(Prader-Willi)综合征相反,后者有来自父系的染色体15,并也与染色体15q11—13缺陷有关。两种疾病中同一缺陷的不同父母系来源可认为是基因组印记(genomic imprinting)的缘故。这种基因组印记现象是通过一个基因或几个基因,根据父母系的来源呈现不同的表达的现象。另有5%的安吉尔曼综合征患者存在染色体15的重新排列,通常是以一个与15q11—13缺陷有关的易位或倒置方式,通过其他家族成员以一种均衡的形式进行。目前已有几个家系的报道,患有安吉尔曼综合征和普拉德-威利综合征的一些表兄弟(姐妹)均有明显遗传缺陷,且分别来自父系和母系的一个家族性重新排列。余下的35%安吉尔曼综合征病例经细胞遗传学检查为正常染色体。文献所报道的安吉尔曼综合征表兄妹患者中,无一例有细胞基因的缺陷。

15q11—13区目前已应用覆盖该区的探针的分子遗传学技术进行广泛的研究。虽然在15q11—13区内仍有探针测不到的重要区域,但此区的形态图已基本确立。分子水平的研究揭示,如果存在基因缺陷范围,则通常很大。安吉尔曼综合征的基因缺陷范围通常是与普拉德-威利综合征一样大小,但后者可能在细胞遗传中范围小一些。用目前有效的探针技术对另一组病人未发现缺陷。该组包括所有的表兄妹配对,唯有一个日本家族例外,该家族中母亲、外公及三个患儿用单一探针可测出同一缺陷。该证据支持这样一个假设:家族性安吉尔曼综合征是一种显性遗传病,基因组印记可改变该疾病。并提示安吉尔曼综合征和普拉德-威利综合征的位点可能是分开的。母亲继承来自她父亲的缺陷,但因普拉德-威利综合征位点是分开的,故未受普拉德-威利综合征影响。然而,当母亲把此缺陷传到三个小孩身上,他们都在安吉尔曼综合征的位点处继承

到来自其母亲的缺陷,并因此产生相应的缺陷。

研究安吉尔曼综合征最重要方面之一是涉及到基因组印记机制的研究,因为安吉尔曼综合征和普拉德-威利综合征提供了一个完善的人类模型。印记影响可能涉及到胚细胞发育期的 DNA 修正,使这取决于父母来源的表达发生变化。当一个基因以此种方式印记时,对于正常发育来说,必须要同时有父母双方的印记复制。因为就一个发育阶段而言,可能依赖父系的印记复制;就另一个发育阶段而言,可能依赖母系的印记复制。在约 2% 的散发性本病患者中,用显示单亲双染色体(双体)的方法在安吉尔曼综合征中证实了上述情况。两条染色体 15 均来自父系而不是来自母系,但在功效方面却产生与母系缺陷一样的结果。从三体 15 呈自发性流产这种最常见的征象来分析,单亲双体可能是一个三体 15 的结果,为保持其生存,三体 15 才丢去一个染色体 15。在研究的 3 例病例中有 1 例母系的染色体 15 被丢失,从而形成单亲双体。

表 1 安吉尔曼综合征的临床特点

枕额头围<3%	25%
枕额头围<50%	98%
短头	90%
枕沟	35%
小头	75%
牙齿分布稀疏	60%
蓝眼	88%
金发	65%
尖颏	95%
伸舌	70%
脊柱侧凸	10%
共济失调	100%
斜视	40%
喂食困难	75%
抽搐	80%
运动发育记录迟缓	100%
不能谈话或仅说少于 3 个单词	98%

造成胚细胞系印记的确切机制不明确。但印记一定是可抹去的,这样才能使下一个繁殖周期的胚细胞能根据源于父母双亲的重新印记。据认为甲基化过程与印记有关,它可能对闭锁印记产生作用。对有基因缺陷的或单亲双体的安吉尔曼综合征和普拉德-威利综合征患者进行甲基化研究,15q11—13 区的探针探查表明,这两类患者有着明显的甲基化差异,且有别于正常类型。

不久的将来,决定安吉尔曼综合征的基因或基因组可能被识别,这将为合适的治疗提供帮助,例如为安吉尔曼综合征的抽搐提供指导。导致本综合征的几种不同的遗传机制业已确定,并在上文述及。倘若父母的染色体正常,虽有遗传缺陷或单亲双体的家族成员,发病的危险性也不大,在个体重新排列的家族中,发病的危险性取决于个体是什么样的重新排列,所以产前检查相当重要。在存在一个以上患儿的家族中和没有患儿的家族中,则必须了解遗传机制,如果愿意的话,这种了解可通过详细的遗传咨询和产前检测。这类家族病例的出现可能是由于关键位点的点突变,而进一步的研究会有助于弄清这些问题。

参考文献

Angelman H(1965):Puppet children:Areport on three cases. *Dev Med Child Neurol* 7:681-688

Boyd SG. Harden A. Patton MA(1988):The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Paediatr* 147:508-513

Jay V. Becker L. Chan Fw. Thomas LP Snr(1991): Puppet-like syndrome of Angelman: A pathologic and neurochemical study. *Neurology* 41:416-422

Knoll JH. Nicholls RD. Magenis RE, Glatt K et al (1990):Angelman syndrome: Three molecular classes identified with chromosome 15q11-13 specific DNA markers. *Am J Hum Genet* 47:149-155

Malcolm S. Clayton-Smith J. Nichols M, Robb S. Webb T, Pembrey ME(1991): Uniparental disomy in Angelman syndrome. *Lancet* 337:694-697

Williams CA. Gray BA, Hendrickson JE. Stone JW. Cantu ES(1989): Incidence of 15q deletions in the Angelman syndrome: A survey of twelve affected persons. *Am J Med Genet* 32:339-345

Jill Clayton-Smith
王 坚 译 蒋雨平 校

芋螺毒素神经肽

芋螺毒素(conotoxin)是存在于捕食海洋生物螺类的芋螺属毒液中的小肽类毒素,与神经系统的重要成分具有高度的亲和性和特异性。它们比大多数其他多肽毒素小得多,一般长度为 10~30 氨基酸,这是适合化学合成的长度。在数百种芋螺毒液中,

存在一种前所未有的毒素系列，不仅存在能干扰不同药理学靶器官功能的那些种类芋螺毒素，而且甚至在那些具有相同受体特征的毒素中，存在一种未曾预料的分子形式的变异，即序列上的高度变异。

最近在分子神经科学上的进展已经揭示了每一个受体和离子通道都有多种亚型，起着不同的生理作用。芋螺毒素可以作为一种特别的诊断试剂用于区别一类普通受体的亚型。这些小肽通常作用范围很窄，所以它们能辨别紧邻相关的受体亚型。几种芋螺毒素已被神经科学家广泛应用，特别是 ω-芋螺毒素，它能抑制钙离子通道，从而控制突触的神经递质释放，而芋螺毒素激活剂(conantokin)则可抑制 NMDA 受体。

锥螺的生物学

芋螺属是典型的腹足类海洋生物的一大类，大约有 500 多个种系。所有的芋螺都是捕食者，它们用毒液使猎物瘫痪。这些螺用鱼叉样的牙齿刺伤猎物，并注入强烈的毒液，芋螺毒化作用的特征是猎物被刺后迅速瘫痪，有些掠鱼类螺确可使它的猎物在 1～2s 内不再活动。

芋螺种对其猎物有高度的特异性，但芋螺属的食物包含广泛的多种海洋动物，食物谱含脊椎动物(鱼)、其他软体动物(主要为腹足纲软体动物)、各种蠕虫(主要含多毛目环节动物，但也含半索动物和星虫门动物)。虽然大多数种是高度特异的，但有少数螺，特别是在贫瘠的环境下，能够扩展袭击其他几个不同门的猎物。一种特殊的芋螺毒素显然已进化到能最理想地致瘫它的猎物。

很多芋螺毒素的毒性很强，以致对人是危险的。一个特别的种系地质螺(图 1)已使许多人致命，在医学文献中已记录了 30 多例。

芋螺毒素的毒理学：致瘫的芋螺毒素

对很多芋螺毒素分析的印象表明，它是一个复杂的，多数具有三个二硫键小肽的混合物(表 1)。

有些肽在制服猎物过程中具有明显的致瘫作用。人们对掠鱼类芋螺(大约有 50 个种)毒素致瘫的详细药理作用了解的最多，表 1 总结了掠鱼螺毒素一些肽类的生化及药理学分析，其中有三种肽对鱼类是强致瘫性的。ω-芋螺毒素抑制突触前电压敏感的钙离子通道，阻止突触的神经递质释放。α-芋螺毒素抑制烟碱样乙酰胆碱受体，这些肽的生物活性和蛇的 α-神经毒素相类似(如 α-银环蛇毒素和眼镜蛇毒素)，然而与这些分子相反，α-芋螺毒素分子非常小(13～15 氨基酸，而蛇多肽为 60～85 个氨基酸)。μ-芋螺毒素直接抑制肌肉的钠离子通道，与经典钠离子通道毒素河豚毒素和石房蛤毒素相比，μ-芋螺毒素能高选择性地区别骨骼肌和轴索钠离子通道的亚型。



图 1 地质螺的壳。人们相信这种掠鱼螺由于它的刺伤已使很多人丧命。其毒液中已发现三种主要的致瘫毒素。

芋螺毒素特别有用的特征是其同源毒素系列(如从不同种分离的 ω-芋螺毒素)的序列存在着相当大的变异。通常任何两种来自不同芋螺种的 ω-芋螺毒素相比都有 30%多的氨基酸不相同，没有一个单一序列存在两种毒液之中。继而从锥螺分离出的一组 ω-芋螺毒素为分析电压敏感的钙离子通道亚型提供了一批作用很强的毒素。有几个 ω-芋螺毒素已成为确定某些钙离子通道亚型的工具。

相对芋螺毒素序列的高度变异性，结构特征似乎是保守的，即含在二硫键中的半胱氨酸的位置。虽然在芋螺毒素中发现了数千种肽，但仅使用少数几种二硫键排列。二硫键正常情况下并不出现在像芋螺毒素样大小的小肽中，然而在最初生成的芋螺毒素大前体中，它能折叠成一个固定的构象。在芋螺毒素前体加工成小的成熟肽前，半胱氨酸残基形成的二硫键“锁住”一个特别的构象。

芋螺毒素中的非致瘫肽

不同芋螺毒素的生化分析总是提示这种毒素非常复杂，有些毒素可能存在着 100 种不同的肽，将这些肽的主要片段注入实验动物中时并不直接使动物致瘫。

表 1　芋螺肽和已知的分子片断

分　类	肽	序列
α-芋螺毒素:乙酰胆碱受体抑制剂	GI	ECCNPACGRHYSC*
	一致性(3 个种中的 7 个肽)	-CC-PACG----C
ω-芋螺毒素:钙离子通道阻断剂	GVIA	CKS*P*GSSCS*P*T SYNCCR SCN*P*YTKRCY*
	MVIIA	CKGKGAKCSRLMYDCCTGSC R SGKC*
	一致性(5 个种中的 12 个肽)	C---G--C------CC---C------C
μ-芋螺毒素:钠离子通道阻断剂	GIIIA	RDCCT*PP*KKCKDRQCK*P*QRCCA*
	变异(地质螺中的 7 个肽)	PP　R　MK L
芋螺毒素激活剂:NMDA 受体拮抗剂	Conantokin-G 或 GV	GEγγLQγNQγLIRγKSN*
	一致性(3 个种中的 3 个肽)	GEγγ　γ　Rγ
芋螺毒素抑制剂:加压素受体激动剂	Arg-Conopressin-S	CIIRNCPRG*
	Lys-Conopressin-G	CFIRNCPKG*

* 表明 α-羧基组被酰胺化了。除了 γ(γ-羧基谷氨酸)和 *P*(反-4-羟脯氨酸),标准单字母码表示氨基酸残基。二硫键用实线连接半胱氨酸残基来表示。

许多这些非致瘫剂结构通常和芋螺毒素相同,也就是:较小、相对稳定、具有一个固定构象的肽,且富含二硫键中的半胱氨酸。虽然这些肽不致瘫,但人们认为它们中有些可能促进致瘫的芋螺毒素更有效地进入猎物的作用部位,从而起到促进致瘫作用。另一种生物学解释是至少在某些情况下,这些肽可用来防御,例如芋螺螫人时,显然是为了防御。

到目前为止,已发现在最引人注目的一组肽中,芋螺毒素激活剂(conantokins)不起直接的致瘫作用,这是已知影响谷氨酸受体亚型-NMDA 受体的唯一的肽配体。芋螺毒素激活剂和其他芋螺毒素不同,它们没有复合二硫键,而所表现的稳定构象是因为翻译后氨基酸的 γ-羧基谷氨酸修饰所造成的。钙离子存在时,γ-羧基谷氨酸残基明显、稳定地把这些小肽(17～27AA)折叠为稳定的 α-螺旋。因而,为小肽设计固定构象时除了多重二硫键外,还可以有另外的对策。

未来展望

芋螺毒素的几种特性引起了神经科学领域的极大的兴趣。它们将药理学和化学以及分子遗传学联系了起来。芋螺毒素是基因产物,原则上可以在基因水平表达和突变,另一方面这些肽可以化学合成并有固定的构象。这样就可能在体外用分子遗传方法选择具有所需药理特性的芋螺毒素样肽,然后用化学合成和 2D-NMR(二维磁共振)方法分析芋螺毒素样肽的结构,并预示在药物和杀虫剂的设计方面有令人鼓舞的前景。

参考文献

Kohn AJ, Saunders PR, Wiener S(1960): Preliminary studies on the venom of marine snail *Conus*. *Annls NY Acad Sci* 90:706－725

Olivera BM, Gray WR, Zeikus R, McIntosh JM, Varga J, Rivier J, de Santos V, Cruz LJ(1985): Peptide neurotoxins from fishhunting cone snails. *Science* 230: 1338－1343

Olivera BM, Rivier J, Clark C, Ramilo CA, Corpuz GP, Abogadie FC, Mena EE, Woodward SR, Hillyard DR, Cruz LJ(1990): Diversity of *Conus neuropeptides*. *Science* 249:257－263

Olivera BM, Hillyard DR, Rivier J, Woodward S, Gray WR, Corpuz G. Cruz LJ(1990): Conotoxins: Targeted peptide ligands from snail venoms. In: *Marine Toxins: Origin, Structure, and Molecular Pharmacology*. Hall S, Strichart G, eds. Washington, DC: American Chemical Society

Lourdes J. Cruz, Baldomero M. Olivera
侍　坚　译　路长林　校

阿尔茨海默病的药理学治疗

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特征是记忆和其他高级皮层功能的慢性进行性减退,其结果则为思维和判断的损害以及人格的变化。此外,在疾病的过程中,也可发生抑郁、精神异常和行为的变化。

AD的有效治疗必须控制疾病的进展,同时也能治疗和预防并发症。为达到上述治疗目的,必须建立一个多学科小组,对AD病人及其家属进行医学、行为、家庭和社会福利机构干预的综合性医疗。本章所讨论的药理学治疗仅是处理AD病人的一个工具。

AD的肯定性治疗

阿尔茨海默病认知能力下降的有效治疗有待于对疾病过程的深入理解和有效药物的检出。遗憾的是对导致AD临床进展的病因和发病机制还缺乏了解。理论研究提示存在多种可能的病原因素,如遗传、淀粉样物质沉积、微管调节异常、病毒和免疫病因、铝中毒、氧自由基浓度增加和神经生长因子调节异常。但是这些学说尚不能转化为有效的治疗指南。虽然在AD所涉及的神经递质调整系统缺陷的纠正方面做了许多工作,包括改变乙酰胆碱、去甲肾上腺素和5-羟色胺系统的药物,但至今尚未发现特效的药物。希望将来能对基础的神经化学变化有更为深入的理解,从而制订替代疗法减少AD症状的表达,并延迟或中断疾病的进展。

神经递质途径 AD病人大脑颞中部皮层和丘脑区域的胆碱能神经支配减少。胆碱能缺陷包括(1)胆碱摄取的减少;(2)胆碱乙酰转换酶和乙酰胆碱脂酶活性的降低;(3)乙酰胆碱(ACh)合成的减少。目前采取几种对策纠正AD病人的胆碱能缺陷。针对(1)的对策是增加胆碱前体的负荷,(2)是使用胆碱酯酶抑制剂(ChEI),(3)则是使用胆碱能毒蕈碱激动剂。胆碱和卵磷脂两者为ACh前体。虽有四个应用胆碱或卵磷脂的双盲报告显示中等程度的阳性结果,但九项研究均不能提示任何有意义的改善。

胆碱酯酶抑制剂(ChEI)系从另一治疗角度考虑,防止ACh在突触内的分解,亦就增加了ACh在受体位置的利用度。曾在AD研究中使用的主要ChEI是毒扁豆碱(Phy)、四氢氨基吖啶、敌百虫和庚毒扁豆碱。毒扁豆碱半寿期仅为30min,其临床应用为此受到限制。单剂或短期口服Phy试验的结果多为阴性。然而在五个使用Phy超过两个月的长期研究中,却有四个报告在神经心理测试上显示中等程度的改善,但其依据不是临床或功能的标准。这些研究提示长效ChEI将来可能会有较好的疗效。四氢氨基吖啶(tetrahydroaminoacridine, THA)与Phy相类似,但作用持续时间大为延长。短程和长程(8星期和8星期以上)THA的双盲研究报告微弱的阳性结果。卵磷脂与Phy或THA合并治疗的结果与后两种药单剂治疗相类似,其改善没有明显的区别。其他正在研究的ChEI是敌百虫和庚毒扁豆碱。最初的结果提示这两种药在实验动物的记忆上具有一定的阳性作用。遗憾的是许多能改善实验大鼠学习和记忆能力的药物,却没有对人类显示疗效。一个开放性临床研究报告敌百虫可改善AD病人的认知功能。

对ACh前体和ChEI的效应而言,胆碱能神经元的完整功能为必要条件。毒蕈碱激动剂的作用不依赖于突触前胆碱能神经元的完整性,故具有独特的优点。AD病人使用的胆碱能毒蕈碱激动剂主要是SE-86和氨甲酰胆碱。SE-86曾有阳性结果的报道,但仅在神经心理测试上有所改善,临床或功能评估上尚无如此的作用。脑内注射氨甲酰胆碱的结果则不尽如人意。更为遗憾的是药物的严重副反应,使其使用受到了限制。副反应有:恶心、眩晕、心绞痛、支气管痉挛、昏厥、意识模糊、癫痫以及脑内脑室输注所引起的外科疾患,如感染和血肿。

其他神经递质的缺陷亦可为AD的致病因素。蓝斑处肾上腺素能神经元的丧失和5-羟色胺系统的缺陷是明显的证据。几个临床研究业已证实,*L*-色氨酸和*L*-色氨酸酪氨酶(tyrolase)抑制剂在某些病人中的有益治疗作用。然而,非抑郁型老年痴呆病人的临床试验中使用抗抑郁药以期增加生物胺的利用度,AD病人的认知能力和功能却不见改善。

其他治疗途径 铝中毒亦证实与AD相关。一个为期两年的单盲试验使用螯合剂去铁胺,可使AD病人日常生活技能的下降速率明显减慢,但就基础水平而言治疗组没有任何改善的证据。该研究的结果仍需重行验证。

AD病人中被认为有变化的神经多肽和蛋白质是生长抑素、P物质和神经生长因子(NGF)。这些物质目前已在AD病人中实验性试用。其他治疗途径有:使用药物有效地削弱兴奋毒素谷氨酰胺所诱发的损伤,钾通道阻滞剂延迟复极使ACh的激发释

放增加,抗氧化剂生育酚脂和单胺基氧化酶B抑制剂 deprenyl 减低自由基浓度。现处于研究阶段的免疫治疗取决于特殊病人免疫缺陷的性质。AD病人的免疫缺陷可分为四类:第一是特异性T淋巴细胞缺陷(胞膜流动性),第二是抗轴突丝的循环抗体,第三是抗脑抗原的抗体,最后则为多种生化因子的淋巴细胞缺陷。

精神性并发症的治疗

抑郁症 AD病人发生抑郁症者高达60%,抑郁症的病因不明。促使痴呆病人发生情绪紊乱有几方面的因素,这些因素为:促发个体患者发生抑郁症的遗传因素,患病前抑郁症的病史,额叶皮质内神经解剖缺陷,AD病人去甲基肾上腺素(NE)和5-羟色胺的神经递质变化。临床经验显示痴呆病人的抑郁症多数可以治疗,并在情绪改善后常有认知能力的提高。但有一双盲研究提示,某些AD抑郁症病人的改善可能与使用抗抑郁药无关。

有抗胆碱能作用的抗抑郁药应在AD病人中避免使用。鉴于曲唑酮(trazodone)、氟西汀(fluoxetine)和丁氨苯丙酮(bupropion)的副反应和心脏毒性作用均低,故具有特殊的应用价值。一般规律是成人剂量的三分之一至二分之一常可满足老年人的要求。单氨基氧化酶抑制剂也很有效。曾发现痴呆病人单氨基氧化酶活性升高,但这种升高与临床的关系还不甚了解。顽固病例可使用电休克治疗。

精神病 多数痴呆病人可发生精神症状。幻觉的发生率为3%~49%,妄想则为16%~80%。妄想的持续时间从数天至数月,甚至数年。神经阻断药治疗具有明确的指征,并常常有效。一般推荐使用具有低抗胆碱能作用的神经阻断药以避免谵妄。如有指征,也可使用长效神经阻断药。这些药物已在老年人中证实为安全有效。常见的副反应是锥体外系症状群,这种症状常在治疗1~2星期后药物蓄积时才出现。对产生锥体外系副反应的病人,推荐的处理是减少剂量或换用其他类别的神经阻断药,但不加用抗胆碱能药物。

行为障碍 约有50%痴呆病人显示行为障碍。这些行为障碍并不为AD所专有,器质性脑病综合征(如头颅外伤、精神发育迟缓和精神分裂症)也有类似的行为障碍。痴呆病人的行为障碍可有可无继发的并发症,如抑郁症、精神病或谵妄。

精神药理学治疗对某些行为障碍,如游走和随地便溺的效果不佳,行为和环境的治疗则是较好的方法。其他行为障碍,例如不安、哭泣、暴发性语言和攻击行为则对精神药理学治疗有较好的反应。这种情况下,应合理使用抗精神病药和抗抑郁药,并停用诱发行为变化的药物。

几类抗攻击行为的药物用于老年痴呆病人行为障碍的治疗。这些药物是神经阻断药、酰胺咪嗪、β-阻滞剂、锂盐、5-羟色胺能类药物和苯甲二氮䓬类药物。几项有安慰剂的对照研究支持神经阻断药对老年痴呆病人激动症有肯定的治疗作用。多数病人很快发生治疗反应,并且不需要长期治疗。然而几个停用抗精神病药的研究显示,某些激动症老年痴呆病人可能需要长期的抗精神病药治疗。静坐恐怖是一个具有潜在重要意义的副反应,为不与激动症混淆,应于明确诊断并加以恰当处理。

对情绪不稳定、精神运动性动作过多和偶发攻击行为的病人,锂盐或酰胺咪嗪有益于治疗。老年病人锂盐的药代动力学必须仔细监测。由于锂盐的亲水性和分布容量较小的原因,其剂量必须偏小。同时也有报告提出老年人在锂盐规定的治疗剂量范围内有较高神经毒性的发生率。五个临床试验证实,对神经阻断药治疗已产生耐药的痴呆病人,酰胺咪嗪和β-阻滞剂可控制其激动症状。普萘洛尔的剂量为80~560mg/d。三个临床试验评估酰胺咪嗪合并或不合并单个神经阻断药的疗效,所有研究均证实酰胺咪嗪血浓度为80~120μg/L时可有效地控制老年人的激动。由于酰胺咪嗪需2~7星期,β-阻滞剂需2个月才能证实其抗攻击行为的作用,这些药物对慢性顽固性激动病例更有用。

苯甲二氮䓬类药物应在急性激动病例中使用,或在控制夜间不安时作短期治疗。已知该类药物相对安全,但已知本类药物易引起药物耐受、反跳性失眠、焦虑、反常性愤怒和记忆损害。这类药物不用于AD病人攻击行为的长期治疗。

AD的5-羟色胺系统异常包括额叶和颞叶皮层的5-羟色胺减少,脑脊液内5-羟基吲哚乙酸减少,皮层5HT2和5HT1受体减少,活检标本中突触前5-羟色胺摄取和释放的减少以及背缝际核有缠结形成。鉴于攻击行为、抑郁症、睡眠、记忆和重复行为均与5-羟色胺相关联,故5-羟色胺能类药物在AD治疗中至关重要。几个临床报告显示曲唑酮和丁螺环酮(buspirone)在控制有激动症的痴呆病人睡眠紊乱和攻击行为上的治疗价值。丁螺环酮能有效地控制重复行为(如连续叩击),但该作用未在老年痴呆病人中进行研究。氯丙咪嗪、氟佐沙明和舍曲林(sertraline)是强效5-羟色胺再摄取抑制剂。氯丙咪嗪因具有抗胆碱能性质而不作为AD病人的治疗药

物。氟西汀明常有紧张不安和厌食的副反应，特别是老年人，由于代谢缓慢，其作用持续时间可明显延长。舍曲林是最近出品的5-羟色胺摄取抑制剂，其代谢快速，故给药更为安全。目前尚需进行临床试验，比较这些药物可能的抗攻击行为性质。

睡眠

老年痴呆病人的睡眠障碍可能与谵妄、抑郁、药物的医源性因素、睡眠窒息和肌阵挛相关。然而，即使这些因素均经充分考虑，痴呆病人仍可发生严重的睡眠紊乱和昼夜节律的异常。这些异常包括慢相睡眠波的消失和夜间觉醒量的增加，随后，快速眼动相(REM)睡眠消失，睡眠-觉醒24小时节律破坏并有白天睡眠量的明显增加。睡眠障碍仅在干扰社会或病人显示对自身或家庭具有危险的攻击行为时才需要治疗。睡眠卫生是应予推荐的首选措施。该措施包括规则的睡眠习惯，只在床上睡眠，鼓励日常体力活动和行走，避免咖啡因之类的刺激物。瞌睡一般应加以劝阻。然而某些病人显示"日落"综合征，即在黄昏时有意识混乱，最好的处理是下午短时间的打瞌睡。

一旦睡眠障碍的原因诊断得到明确，就应针对确定的原因进行治疗。一般推荐不增加另外药物以减少并发症的发生。如确有必要时对失眠症进行特殊治疗，曲唑酮、苯海拉明和短效苯甲二氮䓬类药物是合理的使用药物。曲唑酮和苯海拉明相对安全，但前者可发生耐受性。苯甲二氮䓬类药物应限于发生短暂失眠的病人使用。短效苯甲二氮䓬类药物[如三唑仑(triazolam)]无过量后不适并较少蓄积的危险，故可适当地选用。苯甲二氮䓬类药物具有较强亲脂性，易于在老年人的脂肪组织中蓄积，而老年人脂肪相对肌肉组织的比例又呈增加。苯甲二氮䓬类药物中不经氧化，而直接以葡萄糖醛酸化物形式消除者(如氯羟去甲安定)，比那些经氧化者(如安定)不易在体内蓄积。老年人的肝脏氧化作用受损，但药物的葡萄糖醛酸化作用不受影响。为此，临床医生对AD病人选择治疗药物及剂量时，必须考虑老年人药物代谢的变化。

参考文献

Giacobini E, Becker R(1989): Advances in the therapy of Alzheimer's disease. In: *Familial Alzheimer's Disease: Molecular Genetics and Clinical Perspectives*. Miner GD, Richter RW, Blass JP, Valentine JL, Winters-Miner LA, eds. New York and Basel: Marcel Dekker

Lawlor BA(1990): Serotonin and Alzheimer's disease. *Psych Ann* 20(10): 567 - 569

Maletta GJ(1990): Pharmacologic treatment and management of the aggressive demented patient. *Psych Ann* 20(8): 446 - 455

Vitiello MV, Prinz PN(1989): Alzheimer's disease: Sleep and Sleep/wake patterns. *Clin Geriat Med* 5(2): 289 - 299

Michel J. Calache, Ezio Giacobini
Robert E. Becker
吴润冠 译 蒋雨平 校

肝性脑病

肝性脑病(HE)是肝细胞功能衰竭后发生的一种代谢性神经精神综合征。这个综合征的表现包括伴有高级精神和运动功能逐渐损害的中枢神经系统(CNS)的完全抑制(表1)。HE在美国是一个重要的公共卫生问题，每年因肝功能衰竭所引起的死亡有2万至3万例。然而这个数字是保守的，因为HE是经常复发和突然发作，这可导致比这个统计数字高得多的住院人数。

表1 肝性脑病的临床分期

分期	精神状态	神经肌肉状态
I	轻度意识模糊，欣快，忧郁，注意力下降，分析能力减慢，易激惹，睡眠倒错	轻度的运动不协调，书写能力损害
II	倦睡，懒散，分析能力完全缺损，明显的人格改变，不适当的行为，间断的定向力障碍； 脑电图异常：高幅低频波伴非局灶性改变	扑翼样震颤，共济失调，构语障碍，伸展过度，失用症
III	嗜睡但可唤醒，不能完成分析任务，时间、空间定向力障碍，健忘症，暴躁，口齿不清	反射亢进，肌肉强直，肌束颤动，异常的Babinski征，癫痫发作(少见)
IV_a	昏迷	眼前庭反应消失 对疼痛刺激反应消失
IV_b	深昏迷	去大脑姿势 对疼痛刺激无反应

HE是一种多因素病原的代谢性脑病，有可能完全恢复。作为发病基础之肝衰竭可为急性也可为慢性的。死于急性或慢性肝衰竭的病人很少发现有CNS中的解剖异常。所观察到的变化(如星形细胞

增生)与神经元结构无关。最常见的慢性肝衰竭促发病因是酒精性肝硬化,而药物过量或病毒性肝炎是急性肝衰竭的常见原因。

尽管从有医学史记载开始这个综合征就已被识别,但HE的发病机制尚不清楚,故HE的治疗方法仍不断有所发展。HE由体循环中潜在的神经毒性物质的蓄积所引起(图1)。一般来说,这些物质从肠道吸收,在肝脏中解毒。肝细胞衰竭时,这些物质通过有病的肝脏时不被代谢直接进入体循环,从而避免了在肝脏中的降解。或者这些毒素通过手术时建立的或肝硬化自发形成的门静脉旁路绕过肝脏。一旦这些肠道衍生的物质到达大脑,它们可以通过改变代谢过程(如氧化代谢或神经递质合成)或者直接与神经递质受体作用来改变CNS功能。

多年来,许多潜在的神经毒性物质被认为可能与HE的发病机制有关。氨首先被认为在HE的发展中起作用,因为氨在肝衰竭时蓄积,且它有通过血脑屏障的能力。氨通过细菌分解胺、氨基酸和尿素后在肠道中产生。肝衰竭时,氨、谷氨酰胺同尿素之间转化的损害也增加了血浆中氨的浓度。

氨有明确的神经毒性,能通过多种途径改变正常的CNS功能。相对低浓度时(约1mmol/L),它灭活神经元中Cl^-的外流泵,增加细胞内Cl^-的浓度。这阻断了抑制性突触后电位过度极化的形成,损害脑的抑制性过程。

氨浓度中度增高(2mmol/L)时,阻断动作电位的突触前传导,减小兴奋性突触后电位的幅度,并引起大脑水肿。最后,高浓度氨(>5mmol/L)减低脑的氧化代谢,可引起抽搐的发作。目前控制HE的治疗手段是力图通过服用抗生素和泻药,结合低蛋白质饮食以减少氨的产生和肠道吸收。

尽管氨有明确的神经毒性,但血浆氨浓度同HE的表现及严重程度并不密切相关。如高血氨症并不引起HE的特征性表现——睡眠倒错以及性格和精神的微细变化。最终,控制HE的标准治疗手段需4至8天才显效,在这段时间里病人可能不用药也可恢复。这些情况并不令人惊奇,因为HE是多因性疾病,这就暗示HE的发病机制中有其他因素的作用。

据报道,血液中硫醇、酚及中链脂肪酸浓度在肝

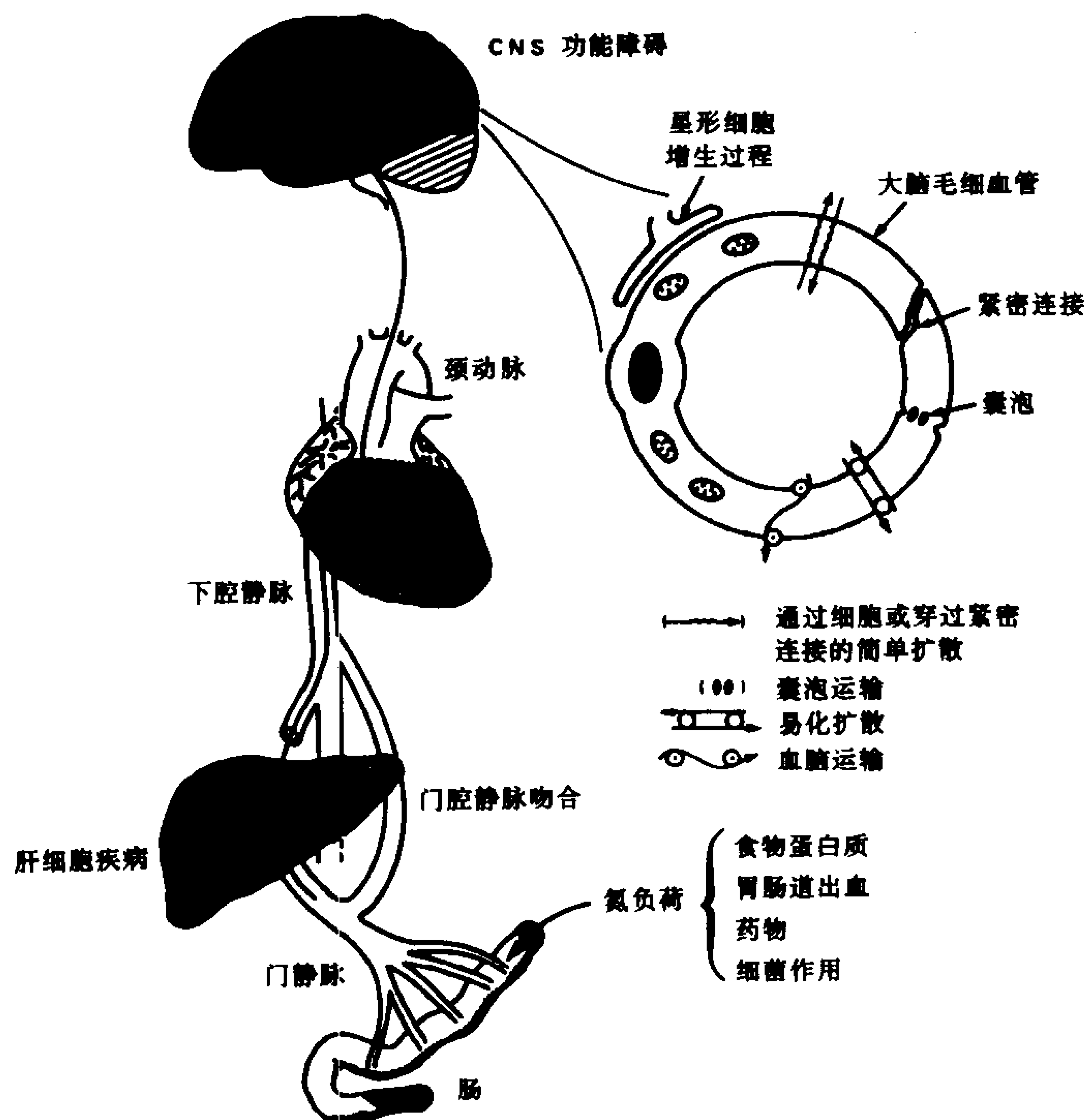


图1 门静脉系分流术对肝性脑病发展的作用的概念。从肠道产生的含氮物质被吸收进门静脉系统并转运至肝脏,在那里它们被提取并代谢。但当有肝病时,这些物质可直接进入体循环或通过门静脉旁路完全绕过肝脏。一旦这些物质进入体循环,它们可通过多种机制进入CNS,其中包括高容量主动运输和易化扩散,导致大脑功能异常。

表 2 肝性脑病中硫醇、酚和脂肪酸浓度

毒素	对照组	肝衰竭	伴有晚期肝性脑病的肝衰竭	大鼠的致昏迷剂量
硫醇				
甲烷硫醇[a]	5.7 μmol/L	7.7[g]	13[g]	200
乙烷硫醇[a]	0.30 μmol/L	0.19	0.35	
二甲基二硫化物[a]	0.42 μmol/L	0.57	0.62	
酚[b]	0.65 mmol/L	1.12	4.20[g]	1.8 mmol/kg[c]
脂肪酸				
C_2-C_7[d]	1.11 mol/L		1.475	
辛酸[e]	0.6 μmol/L		15	1.6 mmol/kg[f]

数值体现了人血清中检测出的平均水平，除了致昏迷剂量外。甲烷硫醇的致昏迷剂量值在大鼠的血清中测得，而酚和辛酸的致昏迷剂量值代表在 300g 大鼠的 CD_{50}值。

a. 样本来自于正常个体和肝硬化病人。(Al Mardini *et al*. *Gut*, 25:284, 1983)

b. 样本来自于正常个体，肝硬化病人(肝衰竭)和暴发性肝衰竭(伴晚期肝性脑病的肝衰竭)病人。(Brunner, *et al*. *Artificial Liver Support*, G. Brunner and F. W. Schmidt, eds., p.25, 1981)

c. Windus-Podehl, *et al*. J Lab Clin Med. 101:586, 1983.

d. 存在于暴发性肝衰竭和肝性脑病病人的初血样中的所有短链氨基酸总和。(Lai, *et al*. Clin Chimica Acta. 78:305, 1977)

e. 样本来自于正常个体和肝硬化和肝性脑病病人。(Rabinowitz, *et al*. J *Lab Clin Med*. 91:223, 1978)

f. Zieve, *et al*. J. Lab Clin Med. 83:16, 1974

g. $P<0.05$。

病患者中也有增高(表 2)。尽管这些物质的浓度同 HE 的严重程度之间并没有明确的相关性(注意表 2 硫醇的浓度)。而且，这些物质的神经毒性浓度比在 HE 病人身上观察到的水平高 8 至 15 倍。在氨存在时，这些物质的毒性增加。不仅仅是对硫醇、酚和脂肪酸的毒性作用而言，对于所有由肝衰竭产生的代谢异常和毒性化合物的作用，相互增强神经毒性这个概念均可适用。

表 3 肝性脑病 CNS 中的氨基酸水平

氨基酸	对照组	伴肝性脑病的肝衰竭
色氨酸[a]	567 ng/ml CSF	2 200[c]
苯丙氨酸[b]	0.08 μmol/g	0.19[d]
酪氨酸[b]	0.21 μmol/g	0.36[d]

数值体现了从伴有 HE 的肝硬化病人或死于除肝衰竭以外疾病的病人(对照组)尸检或腰穿所得的脑组织或脑脊液每单位中的平均浓度。

a. Young, *et al*. J *Neurol Neurosurg Psych*. 38:322, 1975.

b. Bergeron, *et al*. Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Treatment, Butterworth, R. F., and Layrargues, G. P. eds. pp. 389 - 407, 1988. Humana Press, Clifton, NJ.

c. $P<0.001$。

d. $P<0.01$。

肝硬化病人 CNS 中芳香族氨基酸(如色氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸)水平增加 70% 至 300%(表 3)。这些氨基酸是一些单胺能类神经递质(包括 5-羟色胺)的前体。CNS 中 5-羟色胺水平的上升归因于肝衰竭时色氨酸水平的升高(表 3)。有证据表明死于肝衰竭的病人 5-羟色胺代谢率增高，5-羟色胺似乎在 HE 的发展中仅起次要作用，因为 HE 的严重程度与 5-羟色胺或它的代谢物之间无相关性。

酪氨酸和苯丙氨酸的浓度上升可增加"假性"神经递质如鳟胺或酪胺的形成(表 4)。假性神经递质通常的作用是耗竭 CNS 中儿茶酚胺类神经递质(如多巴胺和去甲肾上腺素)。然而，伴随 HE 中假性神经递质增加，儿茶酚胺类神经递质的耗竭尚未被实验证明。部分 HE 患者的脑中鳟胺水平下降(表 4)，但去甲肾上腺素和多巴胺水平基本不变。而且，在 HE 动物模型中报道的儿茶酚胺水平下降(40% ~ 50%)尚不能解释需要超过 90% 耗竭才能产生的明显的行为或神经系统变化。况且，增加儿茶酚胺类神经递质(如服用 *L*-多巴或溴隐亭)或者纠正基础的氨基酸失衡的治疗方案在临床上对改善 HE 的症状无效。

表 4 肝性脑病 CNS 中神经递质和假神经递质的水平

假神经递质/神经递质	对照组	肝衰竭	伴 HE 的肝衰竭
章胺[a]	59 ng/g brain		36
多巴胺[a]	214 ng/g brain	470	158
去甲肾上腺素[a]	55 ng/g brain	146	83
5-羟色胺[b]	0.281 ng/mg prot.		1.397
谷氨酸[c]	9.54 μmol/g brain		7.59[f]
GABA	1.46 μmol/g brain[c]		1.21
	0.38 μmol/L plasma[d]		3.37[g]
苯二氮草受体配体[e]	78ng DZ equiv./g brain		405[h]

数值体现了从伴或不伴 HE 的肝硬化病人及患肝衰竭以外疾病的病人(对照组)尸检及腰穿所得的脑组织或脑脊液每单位中的平均浓度。

DZ equiv.：安定等同物。

a. 浓度由额叶皮层样本中测得。(Cuilleret *et al*. *Gut* 21:565, 1980)

b. 浓度由尾核样本中测得。(Bergeron *et al*. *Neurochem Res*. 14:853, 1989)

c. 浓度由额叶前部的皮层样本中测得。(From Lavoie *et al*. *J Neurochem* 49:692, 1987)

d. 浓度由急性肝衰竭，HE 临床 4 期的病人血浆样本中测得。(Levy and Losowsky, *Hepato-gastroenterol*. 36:494, 1989)

e. 浓度由急性肝衰竭病人的额叶皮层样本中测得。(Basile *et al*. *New Engl J Med*. 325:473, 1991)

f. $P<0.01$。

g. $P<0.002$。

h. $P<0.05$。

HE 综合征主要表现为 CNS 功能的抑制，其原因为兴奋性神经递质的减少。这样就可预计在 HE 中谷氨酸(主要的兴奋性神经递质)浓度将明显降低，并在肝衰竭病人脑中的多个区域得到证实(表 4)。但谷氨酸浓度的减低亦可能是因为 CNS 对与肝衰竭有关的高血氨状态的调节。谷氨酸合并氨转换成谷氨酰胺的增加，可以解释 CNS 中谷氨酸整体下降主要与代谢有关，而与受体功能无关。近年对于 HE 动物模型中特殊的谷氨酸递质池的许多研究表明：谷氨酸在神经胶质中重摄取的减少使它在突触的浓度可增加 2 倍。而且在肝衰竭的动物模型中可观察到谷氨酸 NMDA 型受体的密度代偿性地减少了 20%～40%。尽管谷氨酸能性神经递质增多的功能性目的目前尚不清楚，推测可能是为了平衡 HE 中抑制性神经递质的增多。

已经明确在 HE 的发病机制中 GABA 能神经递质(主要的抑制性神经递质)的增加起了显著的作用。在 HE 的动物模型或肝衰竭的病人中，$GABA_A$ 受体复合物或 GABA 受体激动剂(如：GABA、牛磺酸)的浓度并未发现有一致的变化(表 4)。不过，在多个 HE 综合征动物模型或急、慢性肝衰竭所致的 HE 病人中，作为 $GABA_A$ 受体复合物中的苯二氮草受体激动剂的物质浓度增加。苯二氮草受体激动剂浓度的上升同 GABA 水平上升一样对 CNS 功能起抑制作用。尽管 HE 病人或动物的组织和体液中含有多种苯二氮草受体配体，但只有两种在化学上已被识别：1,4-苯二氮草，安定和 *N*-去甲基安定。这两种配体共占 *HE* 动物模型和病人体内苯二氮草受体配体总浓度的 20%(图 2)。

HE 中观察到的 1,4-苯二氮草和其他苯二氮草受体配体的起源目前还不知道。在 HE 中存在的安定和 *N*-去甲基安定没有药物学原因，因为发生这种情况的病人在发生脑病前数月未服用这类药物，而动物又未曾接触过这类化合物。此外，安定和 *N*-去甲基安定在 1,4-苯二氮草成为商品之前就已"自然"存在于食物和人体组织中。尽管这些 1,4-苯二氮草可在体内合成，但它更可能来源于食物或通过肠道细菌在原位合成。有趣的是，目前的治疗方案目的在于通过限制食物摄入和调整小肠细菌的菌落来降低氨的水平，孰料有可能同时降低了苯二氮草

受体配体的合成与摄取。

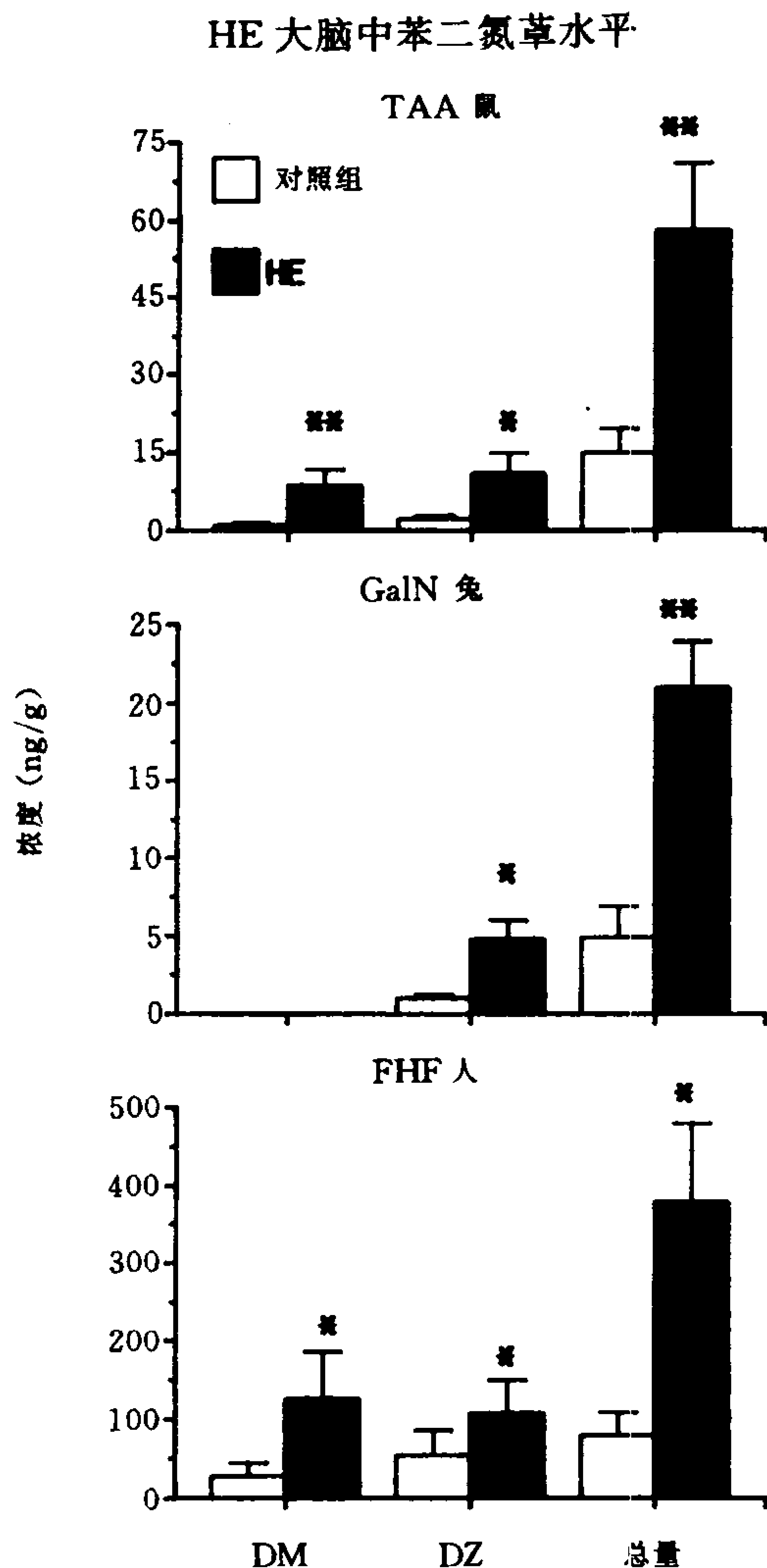


图 2 在急性肝衰竭所致的 HE 大鼠（最上一组）、兔（中间一组）和人类（最下一组）脑中 *N*-去甲基安定(DM)、安定(DZ)水平和苯二氮䓬受体配体活性总和的总结。安定、去甲基安定的浓度及全部苯二氮䓬受体配体在所有 HE 病例中同对照组相比均显著上升。这些物质的水平在 HE 病人中明显高于动物模型。

苯二氮䓬受体配体在 HE 发病机制中作用的进一步的证据是 HE 治疗中应用苯二氮䓬受体拮抗剂的疗效。小剂量(1～5mg)苯二氮䓬受体拮抗剂氟马西尼(flumazenil)可迅速(0.5～5min)有效地纠正试验中的约 2/3 病人的众多 HE 临床表现，与基础肝病的性质无关。这些初步的结果提示，苯二氮䓬受体拮抗剂可能是 HE 传统治疗的一个重要补充。

总而言之，*HE* 的发病机制中有多种因素，包括扰乱 *CNS* 氧化代谢或神经递质调节的物质，或直接同神经递质受体相互作用的物质。反复强调 *CNS* 功能异常在 *HE* 临床表现中的作用，提示将来对于这种疾病的治疗方案将针对大脑和肠道。

参考文献

Basile AS. Jones EA. Skolnick P(1991): The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: Evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev* 43:27－71

Butterworth RF. Pomier-Layrargues G(1989): *Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Treatment*. Clifton, NJ: Humana Press

Conn HO. Bircher J(1988): *Hepatic Encephalopathy: Management with Lactulose and Related Carbohydrates*. East Lansing, Mich: Meid-Ed Press

Sherlock S(1989): Hepatic encephalopathy. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. Sherlock S, ed. Boston: Blackwell Scientific. pp 91－97

Anthony S. Basile
金宇宣 译 蒋雨平 校

抽动-秽语综合征和自伤行为

自伤行为(self-injurious behavior)可分为患者自伤和医疗过程产生自伤两类。自伤行为可发生在许多疾病中，包括抽动-秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, GTS)。在美国精神病协会的修订诊断和统计表(DSM-III-R)中，自伤行为被认为是：一种冲动障碍；自身遭受非意外的伤害行为；自残、自伤、自毁行为；或故意自伤。GTS 是一种具有多发的运动抽动障碍和一种或多种声音（语音、发音或言语时）抽动同时存在的疾病。某些患者可出现强迫思维和强迫行为、注意障碍和多动、模仿现象（模仿行为）、秽亵语言和秽亵行为（不适当的淫秽语言和做下流姿势），还有一些其他有关行为。

GTS 病程中的自伤行为，当本综合征一经阐述即被认识，以后许多记述 GTS 中自伤行为的病例报道予以记载。另外，涉及 900 个诊疗单位和 TSA（抽动-秽语综合征协会）会员的几项调查中评价了在 GTS 病程中的自伤行为，在 33%～35% 的 GTS 患者中发现有自伤行为。在病例报道和大量研究中所

见到的最常见的自伤行为类型有:患者自行刺伤;打击和(或)咬伤自己;拧自己;猛敲头部;咬自己嘴唇、颊部、舌头和肢体;用身体撞硬物;反复、用力地用尖的铅笔刺入耳道;用力按压眼球;掀掉痂皮;反复用针刺入皮下;用尖物体戳伤身体;挖溃疡;搔抓身体;用手击穿玻璃窗;接触烫的物体;用食指戳脐孔;猛烈摇头;磨牙;有使关节脱位的意图;反复用食指挖进双颊部的酒窝;自行拔牙和严重的眼睛损害。

在一项百人以上的研究中35%GTS患者存在复杂行为,其中自伤和他伤是次最常发生的复杂行为。用标准精神病评定量表(standardized psychiatric rating scales)测定,也显示GTS的成年患者的得分比正常对照人群高出很多。此外,自伤行为显然与敌意、强迫性、GTS运动症状的严重度和精神病史密切相关。猛敲头部与强迫入特殊学校、攻击性行为、严重的GTS及精神障碍有关。该项研究也报道4例有严重自伤行为的GTS患者因自伤导致严重的眼外伤。他们均抗拒治疗,当辅以必需的精神外科治疗(边缘脑白质切除术)后,有一人死于严重的摇头。联系上文,必须着重指出,眼球的自伤行为总是出现于精神病如精神分裂症患者,然而GTS患者中没有一个是精神病患者。

一般来说,自伤行为同GTS症状严重程度和精神病理学有关,但是流行病学和家族、家谱的研究指出自伤行为可发生于较轻症状的GTS患者。实际上,在一个家谱研究中,自伤行为和强迫症可将家族中GTS患者与非患病者分开。这提示自伤行为可发现于所有严重的GTS患者中。

在精神病院里,有1%~4%的患者有自伤行为。另一方面在精神发育迟缓或学习能力障碍的人中有7%~9%的人有自伤行为。而在研究所内的发育迟缓或低能的儿童中自伤行为增至14%~19%。在研究所内精神病患儿中,自伤行为高达40%。因此,自伤行为在GTS组中的发生率远高于精神病患者,在学习能力障碍的人中的发生率也相似,因为自伤行为在GTS人中约占17%~53%。

自伤行为是否还发生在其他什么疾病中?如果存在的话,那么那些疾病同GTS间的联系是什么?导致致残性损伤的自伤行为可见于许多情况,如Lesch-Nyhan综合征,学习能力障碍的人(低智商的人),神经棘红细胞增多症,精神障碍(如精神分裂症和抑郁症)。但是在一项大规模的研究中,没有证据显示GTS中的自伤行为与上述疾病之间有联系。

自伤行为和GTS可有相同的生化异常。在GTS中牵涉最多的是多巴胺系统,自伤行为的动物实验和人类研究中亦有报道多巴胺能系统异常。自伤行为中神经肽亦有异常。令人高兴的是纳洛酮和环丙甲羟二羟吗啡酮可成功地治疗自伤行为患者,提示他们在内啡肽(脑啡肽)系统的调节中起着作用,而且可改变自伤行为。近来,也假设在GTS中有内生的阿片样活性肽系统的过度活跃和不活跃两种情况,像强啡肽(dynorphin)一样,有报道用纳洛酮治疗GTS患者后,抽动症状明显减少。在GTS和存在自伤行为时,证实5-羟色胺有异常。设想的自伤行为中的5-羟色胺作用机制与强迫症有些相似。早期研究报道过强迫症患者的严重眼部自伤行为。另外,有报道某正常智力的人强迫咬嘴唇。况且,有些报道提示一种强迫性致残综合征(compulsive mutilatory syndrome)可能影响下丘脑/5-羟色胺通路。

综上所述,自伤行为在多种临床综合征中可见到,包括GTS。纵观文献关于GTS患者自伤行为的报道尚不多见。自伤行为可发生在轻症的GTS中,但一般,自伤行为的临床关键是GTS症状的严重度和精神病理。尤其在其他研究中,有自伤和自残行为的GTS患者在强迫和敌意项中的评分很高。特别有意义的是,GTS患者在强迫、敌视、污秽行为、模仿现象和GTS的核心征象之间的联系得到证实。自伤行为可能是某些GTS患者症状群的一部分,这也符合GTS可能是多相性的情况。

一般来说,GTS患者自伤行为的各类型并不能代表Lesch-Nyhan综合征、神经棘红细胞增多症、精神分裂症、抑郁症、或个性障碍患者中所遇到的自伤行为的亚型,均为非特异性,但它有些类似于学习能力障碍人群中的类型。重要的区别在于,GTS患者智力正常。不过,用GTS患者自伤行为与别的自伤行为调查结果进行比较尚存在困难,因为这些行为的含义可有不同解释。大部分故意自伤病例较多采用服用毒物或药物的方法,这种病例不属本题目研究范围。

一些GTS患者遭受了严重的损伤,某些报道中例示的后遗症有失明、空腔中隔的空洞甚至死亡。关于有自伤行为的GTS患者的生化底物,最可能涉及的领域是多巴胺能、5-羟色胺能和内源性阿片样活性肽系统。

另一个问题是治疗处理方法,但还没有研究涉及在GTS中自伤行为的治疗。不过,因同一研究组中的自伤行为与GTS症状的严重程度和精神病理相关,所以一种可能性就是采用GTS和精神病症状的治疗方法,治疗结果自伤行为可能痊愈或减轻。根据GTS和自伤行为两者中已提及的生化异常和

作者的临床经验，建议下列药物单用或联合应用——多巴胺能拮抗剂：泰必利(sulpiride)，氟哌啶醇(haloperidol)，哌迷清(pimozide)；5-羟色胺再吸收抑制剂：氯丙咪嗪(chlorimipramine)，氟苯氧丙胺(fluoxetine)，三氟戊肟胺(fluvoxamine)；氯压定(clonidine)，纳洛酮(naloxone)和环丙甲羟二羟吗啡酮(naltrexone)，锂盐(lithium)，最后是β-阻滞剂。在多数严重病例中切记精神外科手术治疗可用于挽救生命。对GTS中有严重自伤行为的患者可采用电凝探针立体定向双侧脑边缘白质切除术(stereotactic bilateral limbic leucotomy)，毁损双额叶的下内四分之一区，亦可在扣带回前部作分离性毁损，两者均有成功报道。

显然，倘要进一步研究GTS中的自伤行为，则需证实和重复前人的工作并致于GTS的治疗处理。

参考文献

Robertson MM(1989)：The Gilles de al Tourette syndrome：The current status. *Br J Psychiatry* 154：147－169

Robertson MM, Gourdie A(1990)：Familial Tourette's syndrome in a large British pedigree. Associated psychopathology, severity, and potential for linkage analysis. *Br J Psychiatry* 156：515－521

Robertson MM, Yakeley J(1992)：Obsessive compulsive disorder, self injurious behavior and the Gilles de la Tourette syndrome. In：*Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders*, Kurlan R, ed. New York：Marcel Dekker

Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ(1989)：Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome：A clinical study and review of the literature. *Psychol Med* 19：611－625

Mary M. Robertson

蒋雯巍 译 蒋雨平 校

非失语性阅读障碍及其治疗

脑损伤后文字理解的障碍或代表阅读的基本先决条件——感知能力的障碍，均可造成阅读障碍。在这些感知能力中最重要的是视野、中心视力和眼球的运动。后脑损伤可影响这些感知能力并造成阅读障碍。

视野障碍

视交叉后视觉通路受损，影响双眼对侧相应部位的视力，大部分患者出现视野半侧或象限内视力完全缺损的偏盲或象限盲，或小凹附近一部分的视野缺损(旁中央暗点)。视野障碍可造成感知能力的下降而影响阅读，对文字的理解能力也由此受到严重影响或丧失。显然，受损程度取决于视野影响程度。70%同侧视野缺失的患者视角小于4°，因此这些患者或多或少均有阅读障碍。基于这一观察，我们得出的结论是：除了小凹周围区的视力外，视角大于4°是正常阅读的先决条件。

左侧视野偏盲患者典型的阅读障碍表现为，很难找到一行或一单词的开始且省略了较短的单词及多音节单词的前缀。相反，右侧视野偏盲患者则表现为很难找到一行或一单词的结尾且常省略单词的第二个音节。如果让这些阅读障碍的患者将他们的目光移动到单词的开始处或结尾处，则通过多次眼球固定就能正确阅读。人们在研究"黄斑偏盲性阅读障碍"的过程中，发现这种偏盲患者在阅读时眼球的运动规律出现紊乱，也就是目光固定或迅速扫移的正常次序打乱。因而旁中央(黄斑)视野不仅是接受视觉刺激所必要的，而且对指导眼球运动也是很重要的。

视觉忽略

一种相似的但更为重要的阅读障碍是偏侧视觉忽略。简单地说，视觉忽略即患者对脑受损时一侧空间的视觉刺激不再有反应。可能因为两半球结构的不完全相同，左侧视觉忽略较右侧更常见和严重，持续时间也更长。阅读时存在视觉忽略的患者常省去了一页的左半部分内容，从中间甚至右半部分开始。即使反复指导后，患者仍不能将他们的注意力转移到左半侧从头开始。

小凹视力障碍

脑损害时视敏度可不受影响，但累及小凹纤维时则视敏度下降，尤其是在双侧交叉后纤维受损时更为明显。空间对比敏感度的降低及暂时的视力不稳定可造成视力模糊，阅读能力因此严重受损。这两组症状可出现在单侧或双侧脑损害后，视力模糊的患者常抱怨说在阅读时字母、单词、行列常交错出现，有叠影，模糊而不能阅读。这些患者有明显的空间对比敏感度的下降，且近视力损害更为严重。有视力波动甚至消失的患者常抱怨说开始阅读时视力还正常，但很快减退，因为字母渐"变灰"而无法阅读，而且整页纸上如同覆盖了一层"厚雾"。值得重视的是：无论是视力模糊还是视力波动，通常不伴有

视敏度下降和调节会聚功能障碍。其原因是视力模糊或波动是在高对比条件下短时出现的,因而常规的视敏度检查常难以发现。

治疗

脑病变病人非失语性阅读障碍常见的原因是视野缺损。随访观察发现患者的眼球运动常不能适应视野缺损,故不能理解词义和正确阅读。尽管由于视野缺失的阅读障碍很多见,迄今为止仍没有公认的标准的阅读训练方法。Poppelreuter 是第一位发明帮助神经康复的治疗方法的学者。他所用的治疗方法基于他所观察到的阅读障碍患者凝视及两眼迅速扫视顺序的紊乱。这种治疗方法的理论基础是使患者的眼球运动能代偿缺损的旁中央视野。近年的电子阅读辅助器被证实对治疗视野缺损的阅读障碍很有帮助。这种方法也是基于 Poppelreuter 叙述的原理。简而言之,左侧视野缺损的患者通过目光移动,迅速扫视来寻找每行的开始及行内每个单词的第一个字母,然后读出他们所看到的。右侧视野缺损患者只有在移动目光注视到单词的结尾后方可阅读,这样就能读到整个单词。因而不管是左侧视野缺损、右侧视野缺损或小凹视力障碍均能通过有意识的训练而读出完整单词。两侧视野的完整对于正常阅读是必要的,眼球固定可使一侧视野代替另一侧视野,病人因此重新获得正常阅读的能力。电子阅读辅助器使眼球运动的代偿更容易获得,它的单词出现是水平运动的,这就能帮助患者移动目光至一个单词的开头或结尾。表 1 示 95 例患者使用电子阅读辅助器治疗后的结果。该研究说明视野缺损所致的阅读障碍的治疗相当有效,而且随诊观察提示即使训练停止后这种改善仍继续存在。

表 1 一组 95 例同侧视野缺损患者在阅读上的平均改善情况

		L[a] $n=53$	R[b] $n=42$
残余视野(度)		2.4(1~3.5)[c]	2.6(1~3.5)
阅读时间	治疗前	5.6(2.4~9.5)	6.6(2.4~4.3)
	治疗后	2.2(1.0~4.4)	2.9(1.3~5.9)
阅读错误	治疗前	16.4(6~33)	18.9(8~35)
	治疗后	3.4(1~14)	4.5(0~17)
训练次数		25(8~56)	29(14~56)

a. 左侧视野缺损的患者。

b. 右侧视野缺损的患者。

c. 括号内表示范围。

阅读时间及错误是通过大声读出一篇 190 字的文章测定的。年龄相当的正常对照组(35 人)所用的时间为 1.6min (0.6~2.1)和 0.4 个错误(0~1)。每次训练的时间为 30min。

左侧视觉忽略患者的治疗与左侧偏盲的相似,但这些患者首先得恢复将目光转移至左半空间的能力才能发现一行文字的开始。根据视觉忽略严重程度的不同,可能需要患者很大的努力,治疗延续的时间较左侧偏盲更为长久。

对于由视力模糊或短暂的视力下降造成的阅读障碍的治疗至今仍无尝试,但通过系统练习,空间对比敏感度及视力的稳定性都能有所改善。不容置疑的是,非失语性阅读障碍患者恢复阅读的治疗方法是今后研究的重点。

阅读和视觉的一些理论方面的思考

这些临床观察对于理解阅读的功能组成有何意义呢?我们所观察到的旁中央视野缺损将严重影响对单词的掌握,说明阅读是基于对整个单词形式的理解而非对连续字母的理解,这些连续的字母最后将组成一个单词。对于这种 Gestalt 型单词形式的认识过程,双侧小凹处由至少 4°~5°视角形成的视野窗是关键条件。这一视野窗对于理解单词时眼球运动的空间指导也很重要,使旁中央区先有预观而后形成典型的眼固定和迅速扫视的眼动模式。在阅读文章时这种眼动模式反映了高度灵活的由上至下的管理控制机制,并引导周边视野的阅读。

无论是小凹视力障碍还是旁中央视野缺损均显示:仅有由上至下的控制机制仍不能正确阅读,因为对视力感觉条件的改变双眼一般并不产生自发的适应。因而治疗的主要目的在于使患者为代偿视野缺损而运用其眼动形式来改变注意力并注视整行的单词。这种代偿是由下至上和由上至下控制机制的相互影响的结果,而由上至下在这种适应过程中起主要作用。其相互作用的机制不明,但似乎有一个"视觉注意力的控制区系统"决定理解单词或部分单词时视野窗的大小和注视点。这一理论可通过对偏侧视觉忽略患者的观察来证实。如果他们不能转移自己的注意力,就不可能正确阅读,故转移注意力至受损侧的能力是这类视觉运动适应的先决条件,它也能在视野缺损或视觉忽略而无旁中央区预观的情况下指导眼球运动。有趣的是,只有在患者学会成功地利用眼动来适应视野缺损时,他们才能真正地理解单词的意义,大声朗读时他们的语调才能是正常的。因而由上至下的认识机制的位点可能介于"周围"视感觉加工过程与语义和语音机制之间,并可能与"单词形式系统"是一致的。

参考文献

Poppelreuter W(1917, 1990): *Disturbances of Lower and Higher*

Visual Capacities Caused by Occipital Damage, J Zihl, L Weiskrantz, trans. Oxford: Clarendon Press

Shallice T(1988): *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge, New York, New Rochelle, Melbourne, Sydney: Cambridge University Press

Zihl J(1989): Cerebral disturbances of elementary visual functions. In: *Neuropsychology of Vision*, JW Brown, ed. Hillsdale, NJ, Hove, London: Lawrence Erlbaum

Zihl J(1990): Treatment of patients with homonymous visual field disorders. *Zeitschrift fiir Neuropsychologie* 2:95-101

Josef Zihl

卢家江 译 蒋雨平 校

味觉转导

味觉转导可被定义为有味道溶液中分子内在的化学能转化为味觉感受细胞质膜电位的变化(对于某些味觉刺激,研究者已经假设味觉转导是由细胞内第二信使的激活所介导的,并无质膜电位的改变),味觉转导发生在外周的味觉感受器官,即味蕾中。在转导过程中,膜上发生的事件始于离子或分子与味蕾中感受器的顶端部的相互作用,该过程通常引起电流从细胞顶端流至其基底膜。

味觉转导时膜上的活动

味蕾中的感受细胞具有与上皮和神经组织相同的性质,如同许多其他的上皮结构一样,味蕾是一群不断更新的细胞群。干细胞提供一个稳定的味觉感受器前体的源,它们分化为成熟的感受细胞,然后死亡。进而,像其他的上皮细胞一样,味觉感受细胞具有顶端膜,由连接性复合体将其与基底区分开。该复合体包括一紧密连接带(小带咬合结构),它将黏液(尖端)区封住,使之与浆液(基底)区相分离。在上皮细胞,顶端膜的性质与基底膜不同,而味觉感受细胞也不例外。例如,有些膜的特化结构,如微绒毛,它是味觉转导始初事件发生所在,是顶端区所特有的。在顶端膜上有一些离子通道,特别是电压-门控 K^+ 通道,只位于该区,未见于感受细胞的基底膜。但是,味觉感受细胞也与神经元类似,如在感受细胞的基底膜有突触。此外,味觉细胞是电兴奋性的,且对化学刺激产生动作电位。

膜的性质 在一些已经能够进行可靠测定的情况下,味觉感受细胞的静息膜电位在 -50 和 -80mV之间。味觉细胞具有电压-门控的 K^+、Na^+ 和 Ca^{2+} 通道,且这些通道使细胞具有电兴奋性。味觉细胞也有 Ca^{2+} 介导的 K^+ 通道、Ca^{2+} 介导的 Cl^- 通道和内向整流 K 电导。这些电导绝大多数定位于顶端和基底区。然而,在揭示得较清楚的泥螈的大味觉细胞,电压-门控 K^+ 通道仅见于味觉感受细胞的化学敏感顶端部。这种电压依赖性的 K^+ 电导并不失活,且在正常静息电位时呈部分激活。因此,有些药物,如氯化四乙胺(TEA)(已知阻断电压-依赖性的 K^+ 通道),当被施加于舌表面时,对其静息膜电位产生显著的影响,即它们使味觉感受细胞去极化。由阻断顶端 K^+ 通道所引起的去极化,不会为浸于组织液中(即低$[K]_0$)基底膜上随后出现的任何电压-激活性的 K^+ 电导的升高而被短路或抵消。电压-依赖性的 K^+ 电导仅存在于顶端膜。正如文中要描述的那样,这是化学感觉转导的一种方式。也就是说,某些味觉刺激模拟 TEA,阻断静息的顶端 K^+ 电导,从而产生去极化感受器电位。

一个化学刺激与顶端膜相互作用,从而产生阳离子的内流(或阻断 K^+ 的外流),所产生的内向电流沿着伸长的感受细胞的长轴被传递至基底膜。电流通过细胞旁通路返回黏膜表面形成一封闭的环路(图 1)。信号沿着感受细胞的长轴的电紧张性衰减,使一部分的顶端去极化到达感受细胞的基底膜。这种电紧张的损失由两种策略来克服:(1) 突触分布于整个的感受细胞,而不是仅位于基底膜;(2) 味觉细胞产生动作电位,把兴奋性反应分布于整个细胞,且在振幅上不减小。

对盐的敏感性 味觉细胞借助于 Na^+ 经氨氯吡咪-敏感的顶端 Na^+ 通道的内流而对食盐(NaCl)起反应。氨氯吡咪-敏感的通道是被动通道,不像电压-门控的,河豚毒素-敏感的 Na^+ 通道,后者是构成味觉细胞动作电位的基础。这意味着,味觉感受细胞顶端膜上的氨氯吡咪-敏感 Na^+ 通道在静息时是开放的。Na^+ 内流的电动势是施用 NaCl 后产生的电化学梯度。前已提及,阳离子内流产生去极化发生器电流。这些事实有助于人们解释为什么感觉 NaCl 的阈值是在 mmol/L 级或以上:对于 Na^+ 的电化学梯度必须克服来自于内 Na^+ 浓度的作用(估计在 5~15mmol/L 之间)。

钾盐,如 KCl,通过顶端通透 K^+ 的通道以相同的方式起作用。其中一类通道是不失活的、TEA-敏感的延迟整流 K 电导,如前所述,它在正常静息电

位时部分激活。这样，由于在顶端膜处 K 的存在而提高了的电化学梯度，导致被动的 K^+ 内流。

据信，钙盐的活动是以明显不同的方式进行的。顶端膜的 Ca^{2+} 通道是电压依赖性的，且在正常静息电位时是不开放的。顶端 Ca^{2+} 通道只有在膜电位相当去极化时（$Vm >$ 约 $-20mV$）才激活，而在静息状态，仅有很少的 Ca^{2+} 可以通过那些通道直接透入感受细胞。实验显示，在味孔处的 Ca^{2+} 是通过阻断顶端 K^+ 电导在细胞外起作用的，与 TEA 非常相似，结果导致感受细胞去极化。如果去极化的幅度足够大，可能会打开电压-依赖的 Ca^{2+} 通道，并可能会发生 Ca^{2+} 的继发性内流。

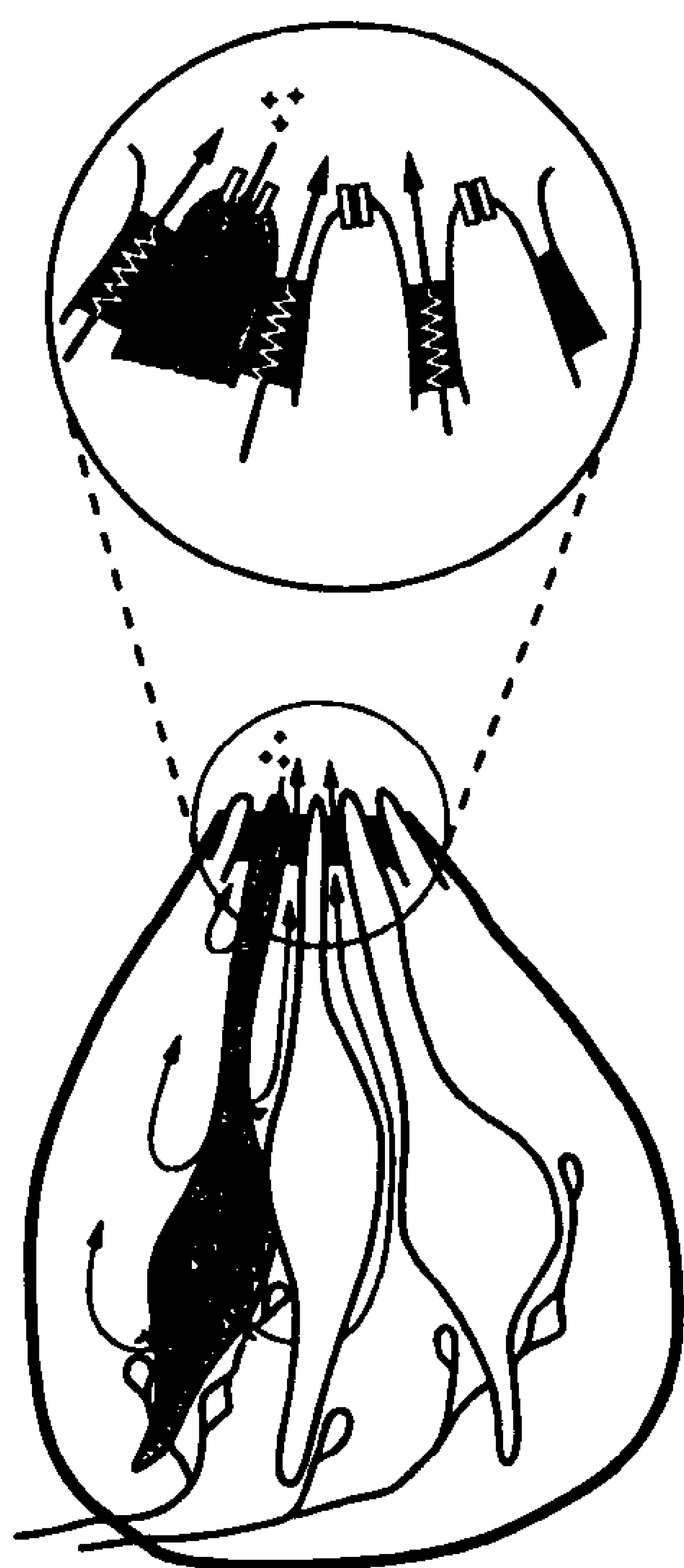


图 1　具有所示三种感受细胞的脊椎动物味蕾模式图。突触显示于味蕾的下半部。在顶端孔处，一个味觉感受细胞受到刺激。在典型的情况下，化学刺激诱导一个内向的感受器电流（箭头所指），由阳离子通过位于味觉细胞顶端膜上的选择性离子通道所产生（参见图 2）。感受器电流沿着细胞纵向的内电阻通过感受细胞，并从基底膜流出，表示了一种分布式顶端膜电阻。感受器电流使膜去极化，可能打开位于突触附近的电压-激活的 Ca^{2+} 通道。这一活动引起递质释放。图示感受器电流的返回通路，包括旁细胞路径，也即感受细胞间的连接复合体（插入图中的阴影区）。连接复合体正位于感受细胞的顶端之下。

盐中的阴离子可以影响味觉。然而，涉及阴离子的详细的膜机制目前了解得还不够。假设的机制包括，阴离子选择性通过位于味觉细胞的 Ca 依赖性 Cl 通道，或者经绕过细胞膜的旁细胞上皮通路的选择性通透。

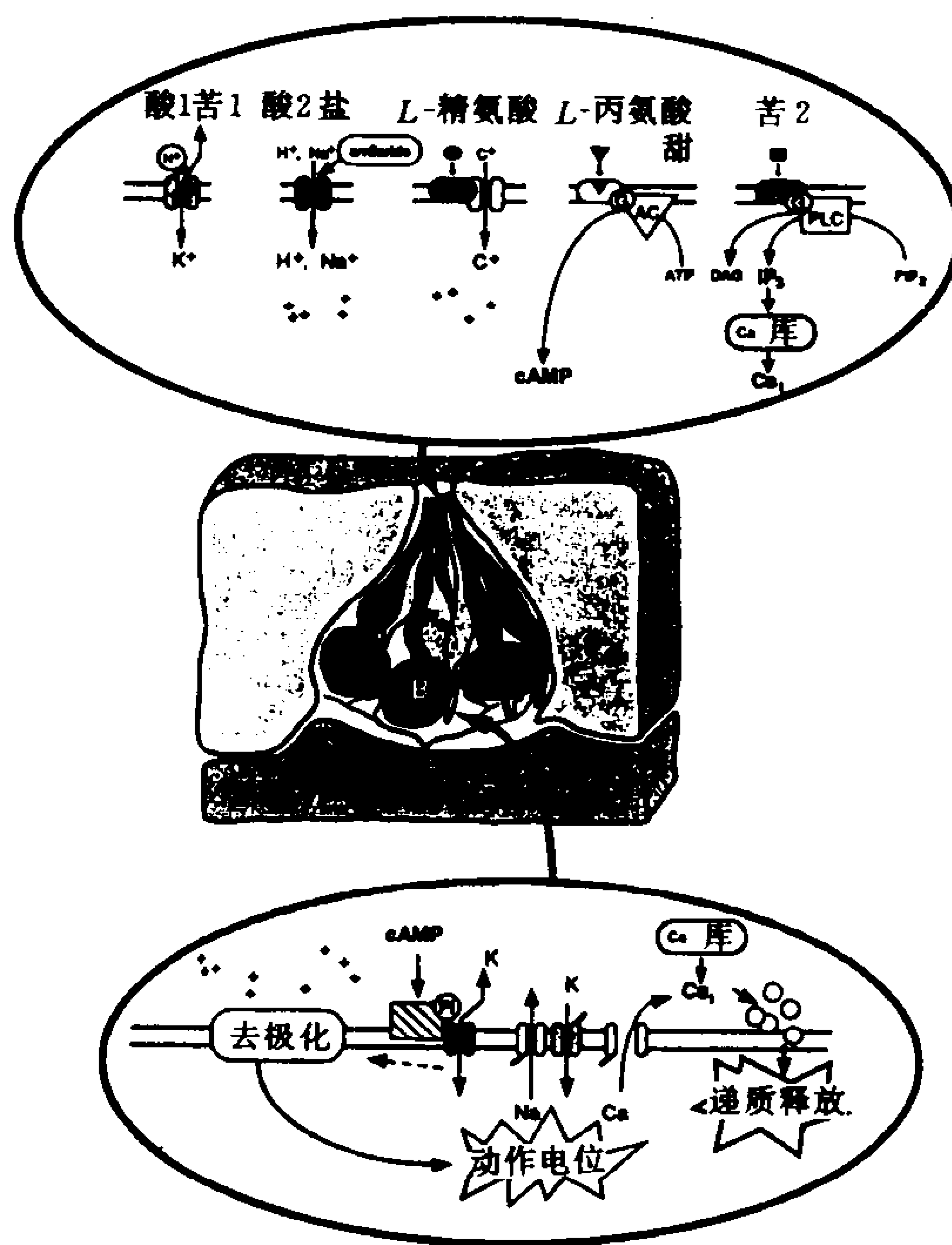


图 2　发生于味蕾的化学感受转导机制的概图。示于味觉感受细胞顶端膜的事件，包括质子（酸味）和阻断 K^+ 通道的苦味化合物；通过顶端的氨氯吡咪-敏感的 Na^+ 通道的 H^+ 和 Na^+；结合于一个配体门控的、非选择性阳离子通道的 *L*-精氨酸；通过结合相应的膜受体激活 G 蛋白并刺激腺苷酸环化酶的 *L*-丙氨酸和甜味化合物；激活偶联于磷脂酶 C 的 G 蛋白，并引起细胞内三磷酸肌醇升高的苦味化合物。示于味觉感受细胞基底膜的事件，包括在顶端膜阳离子内流后发生的膜的去极化；由于 cAMP 升高所致的 K^+ 电导下降，它也使膜去极化；当去极化达到阈值时产生动作电位；Ca^{2+} 内流；在细胞内 Ca^{2+} 的升高之后产生的贮存的神经递质的释放。缩写词：C^+ 阳离子；G，G 蛋白；AC，腺苷酸环化酶；PLC，磷脂酶 C；DAG，二酰基甘油；IP_3，1，4，5-三磷酸肌醇；PIP_2，4，5-二磷酸肌醇；R，味觉感受细胞；B，基底味觉细胞；N，神经递质。（引自 Roper SD.（1992）：The microphysiology of peripheral taste organs. *J. Neurosci*. 12：1127-1134）

酸　酸类在人类产生酸的味觉，在许多动物中都可产生强烈的反应。酸味主要是由质子（H^+）引起

的。在某些种属,如泥螈属,质子阻断静息的顶端 K^+ 电导,并产生去极化的感受器电位。在哺乳动物,质子可通过氨氯吡啶-敏感的顶端 Na^+ 通道,从而使一些味觉感受细胞直接去极化。此外,酸对感受细胞施加其他的作用,这些多重作用的综合可以解释哺乳动物如何区分酸和 Na^+ 盐。例如,除了阻断 K^+ 通道,质子也可以开放 Ca^{2+} 通道,以此引起阳离子内流,或开放 Cl^- 通道,导致阴离子外流。若干实验室在许多不同种属的动物中所进行的研究支持在味觉细胞中的所有这些可能性,但尚不是结论性的。

苦味 许多种物质产生苦味,包括简单的盐类(如 $BaCl_2$),肽类(如精-脯-甘肽),糖衍生物(如蔗糖八乙酸)以及更复杂的分子,如苄二乙铵盐、咖啡因和士的宁(马钱子碱)。某些苦味化合物,如蔗糖八乙酸,起初被吸附在味觉细胞的质膜上。另一些,如奎宁,是亲脂性的,可以通过溶解于质膜而进入细胞,奎宁和苦味盐也可通过抑制顶端膜离子通道而在胞外起作用。

吸附在味觉细胞上的苦味化合物可能与顶端膜上特异的受体相互作用。据信这些受体将通过 G 蛋白与磷脂酶 C 偶联。结果之一是产生 1,4,5-三磷酸肌醇(IP_3),然后,刺激 Ca^{2+} 从细胞内钙库中释放。已知另一些苦味化合物阻断 K^+ 电导,从而使细胞去极化。事实上,绝大多数已知的 K^+ 通道阻断剂有苦味。这两种机制——G 蛋白偶联和 K^+ 通道阻遏——并非相互排斥,在对同种苦味刺激的反应时可能并存。

甜味 近年的资料表面,有些具甜味的化合物,如蔗糖或糖精,通过 G 蛋白介导胞内 cAMP 的增高而起作用。目前的工作假说认为,细胞内的 cAMP 或者直接作用于 K^+ 通道,或者刺激表面膜上的 K^+ 通道的磷酸化作用,使味觉细胞的 K^+ 电导下降,这导致去极化的感受器电位。

其他 许多动物,尤其是一些水生类动物,如鲇鱼,对氨基酸类如丙氨酸和精氨酸异常敏感。在人类,氨基酸可以产生多种不同的味觉,从甜味(如甘氨酸和丙氨酸)到苦味(如亮氨酸和酪氨酸)至复合肉味(如谷氨酸)。这些味觉不像有共同的膜机制。的确,研究已经证实,有些氨基酸,如 *L*-精氨酸,可结合并直接激活离子通道(如配体-激活性通道),而另一些氨基酸,如 *L*-丙氨酸,则通过 G 蛋白偶联机制刺激 cAMP 的产生。

结论

很明显,没有一种膜事件可以解释味觉感受细胞对化学刺激的反应。味觉转导有多种不同的机制存在。图 2 概括了迄今已知的研究得较为详细的在转导过程中发生的膜事件。

到目前为止,对甜味和苦味刺激的特异膜受体还未分离成功。虽然推测是针对氨基酸的味觉受体在非洲爪蟾卵母细胞中已被表达,但编码味觉受体的基因还未被克隆和测序。基于产生甜味的大量化合物有共同的分子学特性,研究人员已构建了甜味化合物受体结合位点的模型。同样,苦味受体位点的模型也已被构建。但是,可能存在对甜味和苦味化合物的多重受体位点。参予某些味质的味觉转导的离子通道,如氨氯吡咪-敏感的 Na^+ 通道和顶端 K^+ 通道,具有与其他组织中的那些通道相同的性质。它们的分子结构很可能与其他兴奋性组织中的通道相似,而那些通道的氨基酸顺序是已知的。

研究人员不知道是否单一味觉感受细胞只"调谐"于一类刺激(如甜味),尽管这可能是一个合理的推测。早年细胞内微电极记录的结果表明,在体单个细胞可对几种不同的化学刺激起反应。然而,实验结果很可能混有微电极对小细胞所造成的损伤,也可能有感受器电位的伪迹干扰。因此,有待考察单个感受细胞在前述的化学刺激过程中所发生的是一种还是多种膜事件。此外,某些味质,如甜味和苦味物质明显存在多种机制。这些机制存在种属差异,甚至在同一种属中,其转导事件可能也不是彼此独立的。

参考文献

Avenet PA, Kinnamon SC (1991): Cellular basis of taste reception. *Curr Opin Neurobiol* 1:198 - 203

Corey D, Roper SD (1992): *Sensory Transduction*. New York: Rockefeller University Press

Kinnamon SC, Cummings TA (1992): Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Ann Rev Physiol* 54:715 - 731

Roper SD (1992): The microphysiology of peripheral taste organs. *J Neurosci* 12:1127 - 1134

Simon SA, Roper SD (1993): *Mechanisms of Taste Transduction*. Boca Raton: CRC Press

Stephen D. Roper
吕 敏 译 杨雄里 校

果蝇,基因和行为

许多年以前,在对果蝇的遗传特征开始作一般

性研究以后不久,对其行为的遗传学研究即已开始。但在60年代中后期之前,果蝇行为遗传学特性并未得到认真研究。之后,通过化学诱变和系统“筛选”,人们开始发现并分离了扰乱一种果蝇 *D. melanogaster* 神经系统的功能的突变。(早期的研究几乎完全是针对一小群突变体的行为特征,这些突变体的发现是因为这些蝇在形态、颜色等方面与正常者不同。)

筛选得到了在以下一些神经功能中有缺陷的突变体:对视觉刺激和化学感觉刺激的反应,学习和记忆,以及生物节律。遗传学更广泛研究的另一领域包括求偶和交配行为,虽然目前对这些突变的筛选尚未完成。而视觉、嗅觉、学习和节律的遗传特性则通过生殖遗传领域的实验一一得到剖析。

几乎所有通过筛选得到并被认为值得进一步分析的突变体在外表上均属正常,但有些则证明具有神经解剖学上的缺损。这些似乎通常表现为中枢神经系统或周边神经系统的形态异常(周边神经系统异常并不是仅仅缺失感觉附肢或类似结构),是由于发育缺损,而不是有关神经或神经节晚期才开始的蜕变。在任何情况下,“功能”神经遗传学涵盖了旨在阐明这一生物神经系统发育过程的遗传学和分子学研究。事实上,果蝇的发育神经分子遗传学已变成了一大领域,在本条目中将不作讨论,而只是提一下被用作工具来研究生理学和行为学方面问题的几个发育神经突变体。事实上,为了使之可用于行为实验,某些这类突变体按神经解剖学标准已得以分离(这一方法在更标准的包含有行为变异体恢复的方法之后至少10年),此外,脑损伤突变体的可恢复性似乎提供了论据,说明果蝇行为遗传学的研究正如何开始对阐明这一生物体的基因组的性质作出贡献。这一点将在本条目结尾处作进一步讨论。

可能出现的另一大题目是有关“行为基因”的,这些基因证明有出奇多的用途。一个给定的以某种标准分离的突变体,在若干情况下会表现出一种清楚界定的缺陷,这种缺陷会发生在一个乍看起来与蝇神经功能无关的方面。这与一个突变体通常是“多向性”的情况不同,后者由于总体的呆滞性会表现出许多种行为缺陷,而用某种协同测试程序不一定能揭示这种缺陷。事实上,正是通过观察假定突变的成年蝇,人们近年发现行为突变体中不无意义的一部分。结果是,相当多一部分的这些突变体,与寻找低活性和高活性的突变体的研究者在另一些筛选中所分离的突变体相重叠。有些这类变异体导致了一些著名基因的鉴定,这些基因编码构成钾通道和钠通道的蛋白质。但是,与之相关的震动型[shaker(sh)]和麻痹型(para)突变体并不界定行为变异体,因为异常的表型在野生型繁殖活动的意义上是难于看到的,它们会被当作是正常蝇。因而,在这一条目里,这些病理生理学突变体几乎不再讨论,除非在某些情况下其中一些已用作工具来研究行为上有兴趣的问题。行为遗传学相重叠的另一大领域是“神经化学遗传学”,但是几乎最近所有关于神经递质-调控酶特异性基因,或神经递质受体特异性基因的工作,均仅仅限于生化和分子发育生物学,所以这一领域也不加以讨论。



图1 一对正在求偶的黑腹果蝇。这两只成年蝇在展示繁殖行为。在求偶程序的这一特殊阶段,雄性(左,长度约2mm)伸展它的一只翅膀(或另一只,在一定时间),振动发出“求偶声”。在这一程序开始的几秒到几分钟内,雌性(比雄性稍大)最终对这些(和其他)繁殖信号作出反应,接受雄性的交配。

视觉突变体

通过功能试验,视网膜电图(ERG)记录,以及发育后期光感受器细胞蜕变,目前已经分离了相当多表现为视觉系统功能有缺陷的果蝇突变体(因此,这张一览表将会排除大量过去或最近鉴别到的其余的突变体,这些突变体只是因为外观可见的异常,其病因涉及幼虫和蛹时期的眼的形成)。这些视觉功能突变只限于几十种基因。这提示筛选会趋于“饱和”——而通过各个点上单独分离的突变等位基因的发现,大部分控制光感受、光转导,及这些感受细胞和第一层中间神经元之间信号传递的遗传因子目

前已经得以鉴定(注意对涉及果蝇遗传特性的其他领域神经功能的探索,没有一种接近这种饱和,原因是,除了视觉突变外,几乎其他所有的突变均是在蝇的X染色体上寻找的)。

有些蝇类视觉突变限于某些众所周知的——或很多人猜想的——与接收和处理光刺激的通路有关的功能。这样,人们并不一定需要生理缺陷型突变体来研究光感受物质,这些突变体具有变异的或无功能视蛋白基因(称为无失活也无后电位E或nina E)。人们也不需要从一种全盲的果蝇突变体去进行它所缺乏的磷脂酶C(PLC)的生化学研究,去克隆并分析相关的无感受器电位A(norp A)基因(已证明是编码一种PLC的)的顺序,去探究有关的第二信使系统在光转导过程中的重要性(至少对无脊椎动物而言)。这些成就被认为仅仅是给人安慰,正如最近在蝇转导蛋白和制动蛋白编码基因上所做的其他许多粗浅的分子生物学研究所得到的结果一样(这一工作并没有通过应用突变对这些广为知晓的物质如何在果蝇光感受器中起作用的细节提供任何实验性的东西)。

下面的一类例子更好地展示遗传学方法研究视觉的特色:它们可能已经独特地鉴定了一些重要成分,这些成分作为转导机构的一部分作用或相互作用,若不用这种方法(即不用筛选突变体的方法)这些成分可能很难揭示。一种情况是瞬间感受器电位(trp)基因,它的突变导致光感受器电位(由较强光诱发)在光撤去之前很久就衰减到基线。通过遗传特性本身(与某种分子"交叉同源性"相反)分离这个基因,发现了一个似乎是膜结合的大的未知蛋白质,它好像在光感受器生理方面起重要的作用。另一个例子是,成功地诱导了基因变异体,这种变异体压抑了因视网膜变性B(rdgB)所引起的光感受器变性,后者只是在发育后期或者成熟的光感受器暴露于光内时才发生。盲(和ERG消失)norpA突变也压抑rdgB诱导的变性(甚至在光照条件下)。并不奇怪,某些压抑型突变体(通过诱变rdgB突变体)就是不折不扣的norpA突变体,但有一点特殊的是,它的突变发生在后位点上,其本身表观上具有正常的光感受器生理特性,这样,其唯一显著特点是变性突变的压抑。此外,这种压抑是"等位基因特异性的",相对于被分离的su变异体而言,表现为$norpA^{su}$等位基因只压抑特定的rdgB突变。在微生物遗传学和分子生物学中已广为人知的这一现象提示,所讨论的两个基因的产物以某种方式相互作用,这种方式首先在异常的情况下观察到(即负负得正),但也许反映了正常norpA编码的PLC和rdgB野生等位基因所产生的蛋白质之间的相互作用。后一种基因产物现已在克隆和序列水平得以了解,而对于trp则是一种新的可能是膜结合的物质,它也可能是转导机制中的一类用遗传方法所发现的物质。然而,阐明这两种未知蛋白质的功能将是一个挑战,更不用说去证明norpA和rdgB蛋白相互作用的假设并弄清其原因了。诚然,神经遗传学和分子生物学研究正在揭示一大批被委婉地称为"前卫蛋白"的物质,而展望这些基因产物的生化功能是否在不久的将来能得以系统地阐明将是很有意思的。

蝇类对于视觉刺激(不只是趋光)有更有意思的反应。它们的视觉系统(周边→中枢)是一类复杂的运动检测器。突变体帮助分析了其中的一些部分。视动盲(omb)的突变体——按对纵向条纹(即低常偏转矩)旋转反应缺陷而分离的——对"纵摇"(pitch)和"横摇"(roll)刺激的反应均很弱。人们也发现,omb是解剖学上的变异体,它缺乏通常在一种相关的被称为小叶板的中央视神经节中分支的所有"巨神经元"。另一种视觉系统突变体是无小叶板型(lop),但它是基于解剖学特征本身来分离的,保留了这一神经节的巨纤维中所谓的水平子集。关于结构-功能的推论来自以下发现:无小叶板型可表现出正常的视动偏转反应,而对于纵横摇动则反应极小,这几乎可以肯定是由于在这一突变体中缺少"垂直"的巨神经元。

化学感受突变体

在果蝇中,还具有相当量的味觉和嗅觉的突变体,虽然不像视觉突变体那么多。有些化学感受性突变体似乎具有"特异的"缺损,它们表现为对某一类化学物质的反应有缺陷。通过将电极插入味感觉器(如肢端)或嗅感觉器(如触角)作记录,发现它们中有一些对某些物质生理反应出现低常。也许某些基因是编码化学感受分子的,如果确系如此,在这一方面的分子生物学研究将落后于在脊椎动物通过纯分子生物学实验正在揭示的。

果蝇中的其他化学感受突变体是更为完全的"味盲"或"嗅盲"突变体。它们在更广泛的"中枢处理"部位有缺陷,或者在感觉附肢的相关部位上有异常的亚结构。

对在蝇类神经遗传学这一领域所鉴定的突变体和基因几乎没有进行深入的分析(如生化和分子生物学分析),但这些突变体已成为在其他领域中研究有关化学感受的问题的有用工具。例如,两种全面的嗅觉异常雄性突变体已显示,对雌性信息素反应

极低;但这些突变体用一种相当强劲的方法吸引雌性,并照例能成功地交配。相反,盲或视动盲的雄性突变体当它们想要"进攻"移动着的雌性时,却不时表现得相当差,虽然如果给予了足够的时间,这些视觉缺陷型的交配还是能有一定的成功。在这一种类中,通过感觉剥夺得到行为不育症的唯一途径,是剥夺蝇的视、嗅和从雄性方发出某种求偶声的能力。

从纯粹遗传学的角度,最近在嗅觉领域中已出现一个吸引人的结果。一种嗅觉缺陷型突变体(otal)是在基因突变以后利用一种特殊仪器分离到的,这种突变体也有视觉缺陷(这些缺陷最初是在视网膜电图水平上观察到的)。对一种以上的化合物反应缺失的 otal,其突变发生在与原先用 rdgB 突变所界定的相同的基因上,确实,后者既是嗅觉缺陷型也是视觉缺陷型(虽然 otal 和 rdgB 突变体在已知化学感觉器官上均无可察觉的退化)。这种视觉和嗅觉处理调控之间的遗传学关系在某种意义上已被追溯至分子水平,因为 rdgB 基因产物并非"眼特异的"(它们在缺少眼睛的解剖结构突变体中仍可检测得到)。类似把两种不同行为(的控制)遗传学联系起来的一种例子来自某种求偶突变体的研究;与正常求偶的雄性比较,当追赶雌性并对之振动翅膀时,它发出异常的声音。这里所讨论的异声(diss)突变是在一已知的非给光瞬变 A(nonA)基因上发生了改变,它是在对视觉缺陷突变体进行独立筛选时发现的,并依据其视网膜电图异常特性而命名。这一关联的含义来自所测到的 diss 的视觉缺陷,虽然已证明其他的 nonA 突变体产生正常的求偶声音。

学习突变型

果蝇具有许多经验依赖型的行为,这能通过测试幼虫或成虫群体(对成虫个体也可)而显示。最知名的学习示例是对蝇同时施与香味和电震,其结果是对伴随有电震的气味回避,这种记忆能持续数小时。利用这一系统,通过对发生基因突变的蝇后代进行蛮力(brote-force)测试,分离了学习和记忆突变体。遗憾的是,就遗传上的严密性和行为异常的一致性言,突变体只有三种基因被确定下来。然而,它们中的两个——dunce(dnc)基因和 rutabaga(rut)基因——在生化水平得以解释,两者都含有 cAMP 代谢的改变。dunce 被发现编码一种形式的果蝇 cAMP 磷酸二酯酶(PDE);正常的酶遍布于所有的身体部位,但对于受精卵活力来说是非必需的,这几乎肯定是因为至少存在另外两者形式的酶(即在其他遗传位点上编码)。对部分非整倍体蝇进行酶分析(如三倍这一区域引起总体 cAMP PDE 活性的明显升高)提示,含有 dnc 的 X 染色体区域可能包含一个这种位点,这与这一种属中某些在神经化学上有显著重要意义的基因的协调校正的方式是一样的。

正如首先为雌性不育所显示的,dnc 突变体是多向性的。确实,这一位点上的两个突变体已按此标准被分离,并显示其学习能力很差。这些行为缺陷的病原学可能与 dnc 在脑中的表达有关。这一假设推自克隆这一基因时的一个有用的结果:dnc 的顺序表明存在一个编码的 PDE(一种突降);一部分克隆了的基因也用来组装一个"融合蛋白",它可转变成 αDNC 抗体。这些抗体标记了遍及中枢神经系统中的 DNC 蛋白,但是迄今为止在幼虫和成虫的脑的"蘑菇体"内免疫组织化学信号是最强的。那种结构在昆虫中是研究得较多的一种结构,长期以来被认为与学习有关。对于果蝇,dnc 在蘑菇体上的表达是可以解释的,因为有两个不同的蘑菇体突变体在以解剖学的标准分离以前就被显示不能学习。

rutabaga 看来几乎肯定是用来编码一个腺苷酸环化酶的催化亚基,此酶被钙/钙调蛋白激活。那种刺激在原发的(迄今缺陷最严重的)rut 突变体中不存在,且总体的活力水平比正常的低(虽然在成虫腹部最为明显,但即使在那个部位突变体的水平仍大大高于零)。cAMP 介导的第二信使系统也是这种情况,这个系统已知在其他种属中对学习作"细胞生化"研究是十分重要的。这种实验(特别是在软体动物中)最初包含"简单"学习的试验(如敏感化)。在这一方面有趣的是,dnc 和 rut 虽是作为联合学习变异体而分离的,但证明在简单学习上也有缺陷。

说到底,刺激引起的 cAMP 水平升高,与经验依赖性反应有关,在有关的软体动物神经元中"转移到"钾通道。在这方面,与果蝇行为遗传特性的另一种联系涉及这样一个事实,即一个 sh 突变体(后来在分子生物学上被证明是一个钾通道变异体)表现不正常的学习功能;这在"电震-气味"系统和作某种求偶试验时均显示出来。后者包括生殖行为的改变,这种行为在已有某种求偶经验的雌性和雄性的身上都能被诱发(这里所说的某些学习现象是联合型的)。另一些类似敏感化和习惯化,所有这些在对表达 dnc 和 rut 突变的雌性和雄性的试验中均为异常。

生物节律

对果蝇节律突变体的搜寻长达 20 多年,目前大多数已分离的突变位于一个称为 period(per)的 X 染色体位点上,正是我们这里唯一要讨论的,因为比起其他"时钟基因"来已得到更多 per 的分析资料。per 突变体是按短于或长于正常的生理节律周期以及无



图 2 黑腹果蝇成虫的中枢神经系统(CNS)。这一水平切面(从一相对的腹平面切下)染色用来显示神经递质-代谢酶(乙酰胆碱酯酶)的活性,此酶存在于蝇神经系统几乎所有的区域:腹侧脑(显示在照片的上部),两侧是视神经节(在视神经节的两侧是未染色的复眼);连接胸/腹神经节(其两侧是未染色的腹胸肌)。为了对比例尺有一个概念,头部 CNS 的宽度(从视神经节最边缘部位测量)约为 450μm。

节律性来识别的,按等位基因,它们分别被称为 per^s、per^l 和 per^o。在用果蝇进行实验时研究得最为普遍的生理节律是由作为成虫行进(locomotion)基础的动息周期来确定的那种节律。

per 突变体在对"基于时间"的现象的影响上表现为多向性。在一个方向上——从昼夜节律范围——雄性 per 突变体表现为在发出求偶声时周期的改变或消失。一个野生的雄性当它鸣叫时,产生脉冲(像钟摆发声)的速度约 25～35 次/s,这种变化呈正弦曲线状,变化周期约 1min。per^s, per^l, 和 per^o 的雄性在一给定时间内发声正常,但鸣叫周期却出现异常,其方式与它们生理节律缺损相平行。鸣叫节律的神经控制已通过一系列遗传学实验得以深入研究,并显示温度敏感的动作电位突变体(如 $para^{ts}$)在对雄性突变体施与较高温度时停止了其"鸣叫钟"。相反,在哺乳动物脑的有关区域局部消除钠依赖的动作电位,昼夜节律钟仍然运行正常,虽然动物的行进活动在神经毒素使用期间变得没有节奏。

如考虑持续时间比一天长得多,per 突变体又是异常的,这些突变改变了果蝇发育阶段的持续时间,per^l 引起的延长效应最为强烈。对各种 per 突变体还报道了其他种表型缺损(行为上和生理上),其中一些(但非全部)涉及时间参数,但这些异常中有许多还没被确认,更不用说认识了。

在 per 的多向性与这一基因位点上所编码的 mRNA 和蛋白质可在很大范围之内表达这一事实之间,大体是平行的。基因产物出现于生命周期的大部分阶段以及许多神经和非神经组织中。这些时空表达的形式是那么广泛,以致于要是人们以这种方式发现该基因的话(并且确实有许多果蝇的基因已经或正在从这种分子生物学角度,而非突变的角度得到鉴定),那么就不会去猜测 per 是一种所谓的时钟基因,用于控制特定的表型(与时间相关的,而不是与所有都有关)。

成虫的视觉系统列于 per 表达最显著的位置。这是特别令人费解的,因为蝇类的昼夜节律在解剖学盲(无眼)或生理盲(norpA)的动物中运行得非常完美,且可用光照进行迁移。因此,像在许多生物中一样(虽然不在哺乳动物中),果蝇"昼夜节律系统"的光感受器是在眼之外的。per 视觉系统表达的一个进一步细节是,蛋白质被发现于视网膜和单眼光感受器的核内。这最终可以为 per 蛋白的功能提供线索。编码这一物质的核酸序列已测出,显示还有另一个前体蛋白。但直到现在,对于这一时钟基因的分子生物学研究还未为 per 功能的机理提供贴切的信息,更不用说像这样的生物因子是如何参与时间控制的(参考 Takahashi 最近的综述,1992)。

结论

这里所提到的大部分突变体都是用行为筛选分离的,这些行为筛选包括对果蝇的行为和反应进行复杂的试验;而所讨论的另外那些遗传变异体的发现则依靠有一定技术性的组织学分析。对后一类突变体,用切片作筛选的研究者们遇到了比他们所预料的更高比例的脑损伤情形(按每个突变的染色体计),这提示这一类基因的数量比可能曾经猜测的更多。不管怎样,在这一条目中所提到的大部分突变体在探寻明显异常的动物,包括死亡动物(即表达"发育致死"突变基因的)中是不会被注意到的。不过人们可以想象,行为和(或)中枢神经系统缺陷的

变异体正在表达所提到的"温和突变型"基因,这种论据坚持说,在这样一个位点发生一个"无效"突变将是致命的。考虑到在蝇的许多部分和许多阶段中那些为 dnc 和 per 所编码的基因产物被表达,那么认为这些产物是生死攸关的观点可能会得到加强。确实,有几个原先用行为突变方法鉴定的基因位点是关键基因,之后,在这些位点的致命突变等位基因得到精细分离,或者在另外的情况下,这种突变独立地被那些对发育而非行为感兴趣的果蝇学家们所发现。

然而,大部分已经在遗传学上得到相当程度仔细研究的"行为基因"都是非生死攸关的位点。这已经以不同方式被显示:(1) 得到删去所讨论基因(如 dnc 和 per)的纯合体,把它们与那些在行为上并不比大多数以前分离的严重"点"突变体更差的活蝇放在一起;(2) 仔细分离在同一位点的许多新等位基因(像曾经用来分离一些通过神经解剖研究所发现的突变体那样),通过提供与一个原来"可生存的"突变体杂合的化学性基因突变染色体,继而描述所有新的等位基因在使其纯合时也是可生存的;(3) 克隆一个给定基因,进而从分子生物学上证明其中某个突变是无效的(如它们产生不能检测的 RNA 和蛋白质;或者它们是由一个无价值的突变引起的),就像特别发生于那些由某些"视觉功能"突变所界定的因子上那样。

这些结果正在缓慢但持续地增加果蝇中的"基因数"。这一数字曾经典地定为 5000,并仍被一些发育遗传学家们引用。据此,它们指的是存在这么多的基因(其实是这么少基因)能够突变致死,其病者几乎总是在胚胎和蛹之间的某个时期死去。但有几个行为和脑损伤突变体——它们都必需凭借在分离时使用策略才能活到成年——正在被证明是相应基因能够突变成的"最坏情形"。这些位点所指定的功能可以代表蝇类基因组所包含的成分,在那座仅用于其"最基本的"发育需要的冰山尖之下。这样,可能有成千上万的基因起"特殊的"作用,因为它们参与蝇类神经系统的许多精细结构构建和运作。"精细"并不一定指这些种类的基因起着可表明的"细小"作用,只有少数神经元会表达所编码的蛋白质。事实上,正如前面部分所揭示的,某些基因就受突变影响的表型而言是相当多能的,在神经系统内外的许多组织中均有表达。

最后,除了仔细分析蝇类的反应和活动的有限目标之外,在果蝇中进行行为遗传学研究也是很吸引人的。此外,这些研究正开始提示人们,大部分这种双翅类染色体组的"编码容量"——凭统计数字判断大大高于 5000 个基因——是有可能被实际所利用的。因此,为了得到这类实施功能的动物,需要很多因子的作用和协同作用,而这些因子的复杂性能够与蝇本身的复杂性相提并论。

参考文献

Greenspan RJ (1990): The emergence of neurogenetics. *Sem Neurosci* 2:145 - 157

Hall JC(1985): Genetic analysis of behavior in insects, In: *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 9, Kerkut GA, Gilbert LI, eds. Oxford, UK: Pergamon Press

Hall JC, Kyriacou CP (1990): Genetics of biological rhythms in *Drosophila*, *Adv Insect Physiol* 22:221 - 298

Heisengerg M, Wolf R(1984): Vision in *Drosopphila*: Genetics of Microbehavior. Berlin: Springer-Verlag

Heisenberg M(1989): Genetic approach to learning and memory (mnemogenetics) in *Drosophila melanogaster*, In: *Fundamentals of Memory formation: Neuronal Plasticity and Brain Function. Progress in Zoology*, vol 37, Rahmann G, ed. Stuttgart, FRG: Fischer Verlag

Smith DP, Stamnes MA, Zuker CS (1991): Signal transduction in the visual system of *Drosophila*. *Ann Rev Cell Biol* 7:161 - 190

Takahashi JS(1992): Circadian clock genes are ticking, *Science* 258:238 - 240

Jeffrey C. Hall

陆丽芳 译 杨雄里 校

帕金森综合征:丘脑下核破坏的作用

帕金森病和 MPTP 动物模型

帕金森病是人类最常见的运动障碍。它有运动不能(活动减少)、强直(肌肉僵硬)和震颤。已知帕金森病是由于黑质多巴胺能神经元的缺失造成,但在引起帕金森运动缺陷的中枢神经系统区域,这种缺失产生的活动改变并无特异性。

最近人们证实,用多巴胺神经元毒物 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)程序化处理猴子可造成十分类似人类帕金森征的临床和病理改变。从

此以后，用 MPTP 处理的猴已被用作人类帕金森病最好的灵长类动物模型。根据我们的经验，运动不能是 MPTP 处理后最早出现的行为障碍，首次注射后数天就出现，以后运动不能加剧，甚至呆蹲在笼子里(图 1A)。出现静坐不能后几天开始有肌强直(图 1B)，以及间歇性累及近端肢体肌肉群和躯干的 5Hz 频率的位置性震颤，也可发现其他典型的诸如位置不稳、流涎等帕金森病的体征(图 1C, D)。

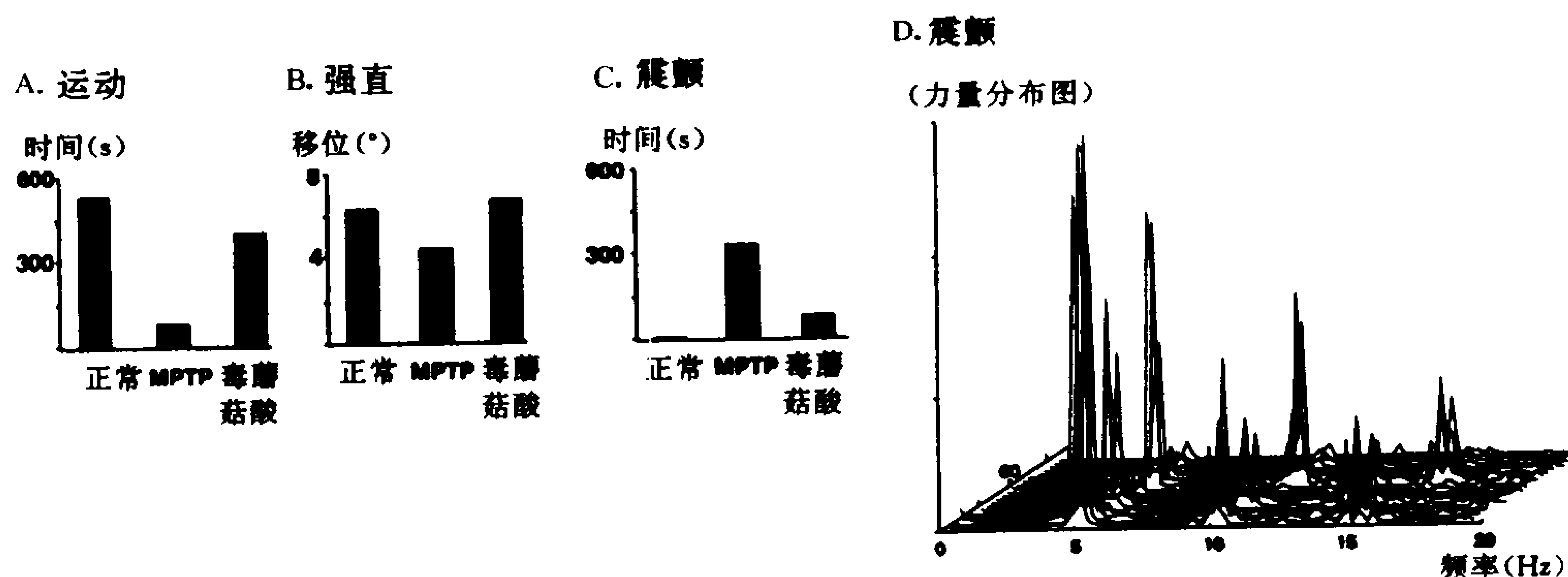


图 1 在帕金森病猴模型中，帕金森病体征以及注射毒蕈菇酸(IBO)毁损丘脑底核后的效果。A、运动不能：柱高表示猴在每 30 分钟中不断活动所占的时间。依次为：注射 MPTP 之前的正常对照、注射 MPTP 后和毁损丘脑底核后。B、强直：柱高表示猴肘部扭转所产生的前臂最大移位。C、震颤：柱高表示每 30 分钟中猴震颤所占的时间。D、震颤：图示一个程序化 MPTP 处理造成的帕金森病绿猴模型连续性腕部震颤的力量分布图。

基底节皮层回路的功能解剖

纹状体(壳核和尾状核)是基底节环路的主要传入部分。它接受来自包括感觉、运动皮层及其辅助区的绝大部分皮层的冲动传入，其神经元活动显然受黑质纹状体多巴胺能通路的明显影响。纹状体反过来投射到苍白球内侧，内侧区黑质的致密网状部和苍白球内侧区一起组成了基底节的输出通路。通过从苍白球内侧区到丘脑的运动核的抑制性投射(GABA 能神经投射)，和丘脑到额叶皮层之间的兴奋性联系，基底节与皮层就形成部分闭路(图 2)。

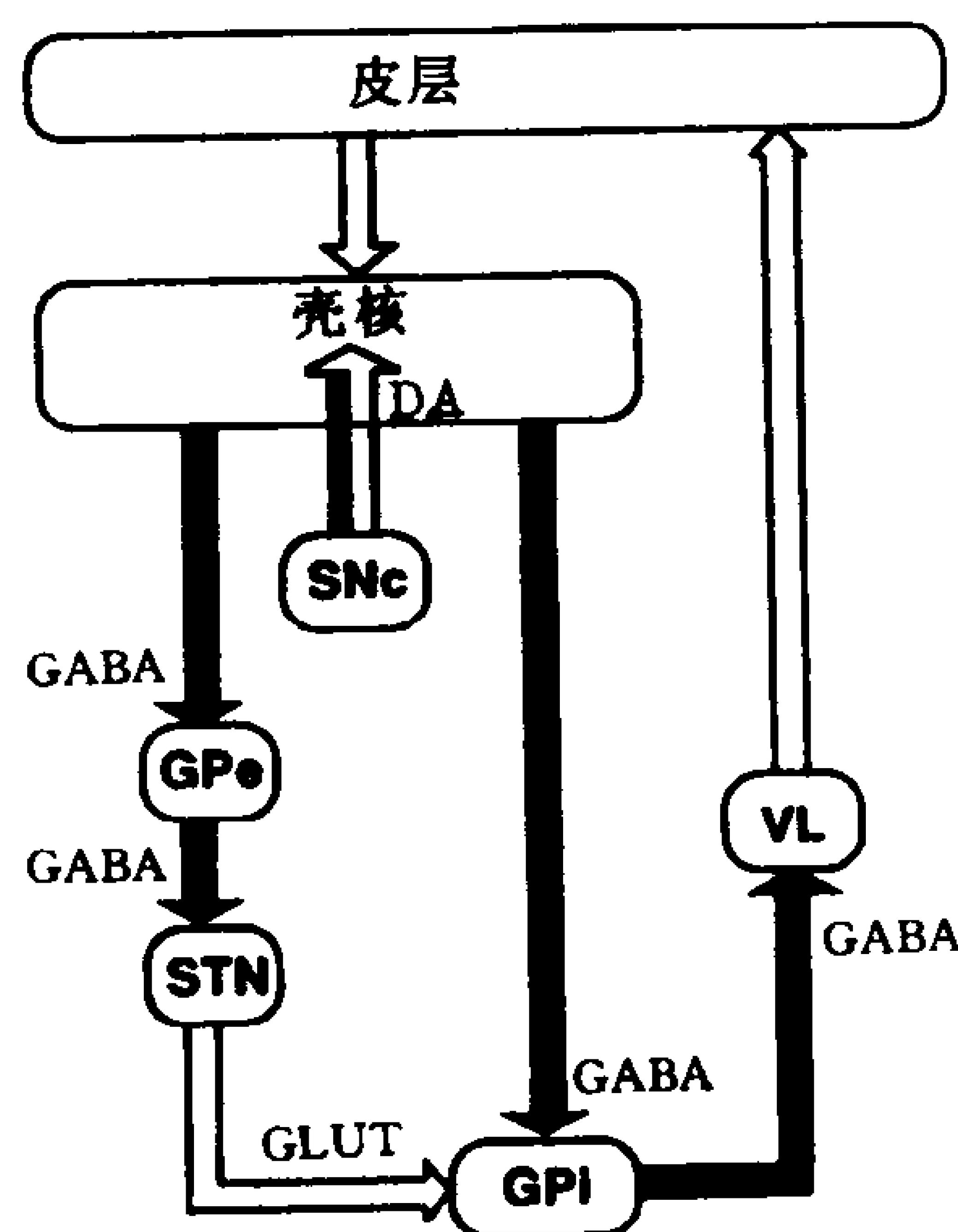


图 2 基底节环路和传递图解。空心箭头示兴奋性联系，黑箭头表示抑制性联系。壳核作为环路输入端，与苍白球内侧区(GPi)相联系，苍白球内侧区为输出端，调节丘脑皮层环路的活动。缩写：GPe, 苍白球外侧区；GPi, 苍白球内侧区；SNc, 黑质致密部；STN, 丘脑底核；VL, 丘脑腹外侧核；DA, 多巴胺；GLUT, 谷氨酸；GABA, γ-氨基丁酸。

基底节的传入和传出部分存在两条通路。一条是直接从壳核至苍白球内侧区的抑制性通路(GABA 能通路)，另一条则是涉及苍白球外侧段(GPe)与丘脑底核(STN)的间接通路。这条间接通路对苍白球内侧区活动的净作用可能是兴奋，因为它涉及到两条抑制性(GABA 能)通路(一个从壳核到苍白球外侧段，另一个从苍白球外侧段到丘脑底核)，以及另一条从丘脑底核到苍白球内侧区的兴奋性(谷氨酸能)通路。

对用 MPTP 注射的猴的基底节的电生理和代谢方面的研究表明：在丘脑底核和苍白球内侧区的神经元活动增加，但在苍白球外侧段的神经元活动减少。上述的及其他的一些研究提示了这样一个模式：在两种纹状体神经元核群中，多巴胺的净作用不同。正常情况下，直接投射到苍白球内侧区的壳核神经元受多巴胺促动，壳核投射到苍白球外侧段的神经元受多巴胺抑制(图 3A)。因而在帕金森病中，

纹状体多巴胺的缺少导致直接投射到苍白球内侧区的抑制性纹状体神经元活动降低。此外,纹状体多巴胺的耗竭导致纹状体投射到苍白球外侧段神经元的过分活动,继而将丘脑底核从紧张性抑制中解脱出来,致使丘脑底核神经元活动增强,这种增强的活动能激动在苍白球内侧区的神经元,最后引起许多冲动从基底节传到丘脑。因而壳核多巴胺耗竭既导致直接抑制通路的活动减弱,也导致间接的兴奋通路的活动增强,两者合起来最终引起苍白球内侧区活动的增强。因为苍白球内侧区到丘脑投射是抑制性的,苍白球内侧区释放冲动增强后导致丘脑皮层神经元的抑制。因而,皮层激动最终的减弱就可解释帕金森病的体征(图 3B)。

丘脑底部毁损在帕金森猴模型中的作用

MPTP 程序化处理的猴提供了帕金森病的模型。根据电生理的指导,将轴突下受损害的刺激神经毒素毒蘑菇酸注入丘脑底核内,使上部丘脑底核受毁损,结果也导致丘脑底部神经元的明显脱失,但是邻近结构没有损害。丘脑底部的毁损造成了所有主要帕金森病体征的明显改善。注射后 1 分钟,猴开始活动注射部位对侧的肢体(图 1A)。猴自主活动上肢的能力大大增强,因而又能够自行进食和整理毛发。对侧肢体的震颤几乎完全消失(图 1C)。神经科用反复扭转肘部来评估和检查上臂力反应显示:病灶对侧肌强直明显降低(图 1B)。除了帕金森病体征的改善,这些猴还出现了对侧上下肢的短暂不自主动作(即活动不能)。以后活动不能逐渐消失,但帕金森病的体征仍然存在。

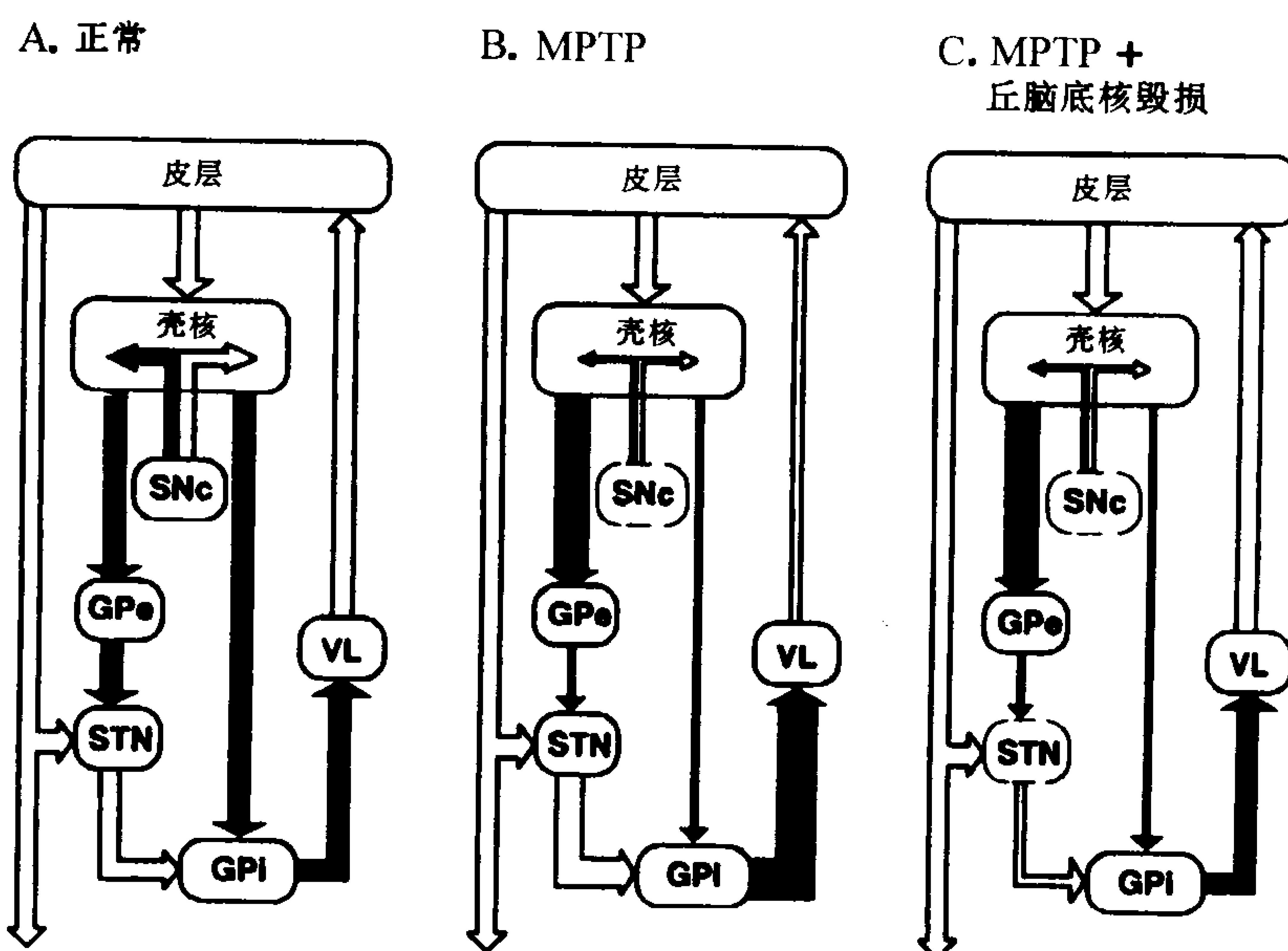


图 3 基底节——丘脑皮层环路中的功能联系。A、正常:空心箭头表示兴奋性联系,黑箭头表示抑制性联系(见图 1 中缩写)。B、MPTP 诱发的帕金森征:注射 MPTP 后,丘脑致密部被毁损。用箭头宽度变化来表示各投射系统总体活动中的变化。黑质壳核投射的失活增强了苍白球内侧区活性,这种活动增强继发于丘脑底核束的兴奋性冲动的增加。由此造成的丘脑皮层环路的过分抑制可用来解释某些帕金森病的运动体征。C、在帕金森病中丘脑底核毁损的效果,丘脑底核失活使苍白球内侧区恢复出现正常的传出,结果逆转了帕金森病的运动体征。

这些结果有力地支持这样一种模式:帕金森病中,纹状体多巴胺的减少最终导致从基底节到丘脑抑制性传出冲动的增加(图 3B)。这种情况下,丘脑底核的毁损可能引起对苍白球内侧区间接通路的过多的兴奋性刺激(图 3C)。壳核到苍白球内侧区直接通路抑制性活动减少在帕金森病征的电生理中的作用尚不清楚,但目前的结果提示,这个作用没有壳核到苍白球内侧区间接通路中活动增强的作用重要。

帕金森病症状和丘脑底核毁损"副作用"的新观点

运动不能 以前外科想通过丘脑毁损改善运动不能,但没有成功,因为人们认为运动不能是消极体征,是一种组织破坏引起的功能丧失,不能再由以后的毁损来修复。相反,强直和震颤被视为积极体征,

是由残留部分的活动所造成的。通过丘脑底核的毁损引起运动不能的逆转这一事实有力地提示:运动不能也是由于苍白球对丘脑皮层神经元的过度抑制,因而也应该被视为积极体征。

震颤 丘脑底核毁损对震颤的明显效果多少也有点令人吃惊,因为人们通常推测帕金森征震颤是由于丘脑皮层环路的波动活动,并不取决于基底节。该研究表明:基底节丘脑通路是造成帕金森征震颤的重要因素。注射过 MPTP 猴的丘脑底核和苍白球的许多神经元间歇地发放与震颤在时间上同步的冲动。可以推想,这可能代表了基底节神经元选择的细胞群的起搏器样节律性活动,更有可能代表了基底节反馈环路获得冲动的增加而引起的颤动。

强直 丘脑底核毁损对强直的效果更容易理解,因为通过毁损苍白球内侧区及其投射通路,帕金森病患者的强直可减轻。毁损苍白球内侧区和丘脑底核均减少苍白球内侧区的冲动传出,因而使肌张力变为正常。

运动障碍 毁损丘脑底核后将出现对侧肢体短暂的运动障碍,这些均已在实验动物和人中证实(偏侧投掷)。然而值得注意的是,尽管运动障碍逐渐减少,但帕金森体征的改善仍然不明显。

前景

丘脑底核毁损后使帕金森综合征症状改善,从而有力地支持了下列假说:丘脑底核的活动增强在帕金森病运动的异常表现中起重要作用。这些结果还使我们对帕金森病的病理生理获得了新的认识,并提出了一个新的观点:帕金森病的运动可能是积极体征,并非消极体征。当然,这些实验需要有较长考察时间来重复证明。无论如何,上述情况确实使人们在严重帕金森患者中重新关注外科毁损方法,该方法通过减少基底节的传入来控制帕金森病动作征象,可能作为一种有效方法而再次被起用。

参考文献

Albin RL. Young AB. Penney JB(1989):The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366 – 379

Bergman H. Wichmann T. DeLong MR(1990):Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249:1436 – 1438

Miller CW. Delong MR(1987):Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: *The Basal Ganglia H. Structure and Function-Current Concepts*. Carpenter MB. Jayaraman. A. eds. New York:Plenum

Hagai Bergman, Thomas Wichmann
Mahlon R. DeLong
王　坚　译　蒋雨平　校

盲视,残留视觉

由于从视网膜到脑靶区存在多达 10 条平行通路,所以在主要通路(外膝体-纹状束)被阻断的动物经训练仍能进行视觉辨别的现象并不令人惊奇。在病人,纹状皮层损伤产生视野缺损("暗点"),这是现象学上的视盲。但是应用类似于动物研究的非言词方法的迫选择"猜测"性心理物理学方法,残留视觉能力至少在某些病人已得到证明,尽管他们在表面上并不察觉视觉刺激。这种残留能力称为盲视。曾有过争论,认为盲视是由于光漫射到未受损视野,反应倾向的移位或损伤不完全,但许多对照实验,以及半球切除的受试者仍有盲视,能平息这种争论。

从最初的结果在约 15 年前被报道以来(见原百科全书条目),许多新近的进展值得记载。

首先,已设计和采用代替强迫选择猜测的技术。其优点是多方面的,许多人体受试者对要求猜测他们称为不能真实经历的刺激感到不舒服;说服受试者玩这种异常游戏的实验者同样有此不适。而且,强迫选择心理物理的操作过程是冗长和累人的,经常要求成千上万次的测试。替代的程序避免要求受试者对盲视野作出任何判断。有两种一般性策略:其一是通过测定在盲视野和未受损视野中刺激的相互作用来推断盲视野能力。只需指示受试者对未受损视野中的刺激作出反应,但这种反应可被盲视野的刺激易化或抑制。在这一研究中要求受试者对未受损视野中看到的刺激尽可能快地作扫视;在盲视野中几乎同时的刺激,受试者虽感觉不到,但减慢了扫视反应,这取决于是鼻侧还是颞侧半视网膜受刺激。同样,受试者对未受损视野刺激出现的压键反应时可被减慢或加速,取决于盲视野和未受损视野刺激的时间间隔。第二种策略是应用对盲视野的视刺激的反射反应。皮肤电导变化是已被成功应用的一种这样的方法。最近,通过对红外扫描仪器检测的反应作适当的计算机平均,已显示在未受损视野中瞳孔反应对对比敏感度、空间结构和光谱移位极为敏感。对暗点中的视刺激的瞳孔反应也可得到,

在同样的受试者中这些反应与强迫选择的心理物理学方法的结果相关。该方法的心理物理能力富有前途,且有另一个优点:也能用于婴儿和动物。

第二个发展源自对电生理证据的解释。灵长类的不同纹状外视区是相对特化的[如,V4 为颜色拮抗,V5(MT)为运动]。人枕叶损伤在程度和分布上可有很大不同,但几乎总是涉及纹状皮层外区(V2)。例如,可以预期是否涉及 V4 来确定盲视中波长辨别的可能程度,这已在一些病人中证实。事实上,近来已显示,通过强迫选择猜测方法在这些病人获得的定性上正常的光谱敏感曲线,其明视光谱敏感曲线有峰和谷,被认为反映颉颃性加工过程,也表现出正常的暗适应浦肯野移位。另一受试者 MT 的完整性似乎解释了其出色的方向性运动辨别能力和对瞬变刺激的心理物理特性。纹状外皮层区域的组件性可对阐明盲视受试者的不同情况有所启示,反之亦然。

最后,对精细的解剖细节和神经病理学的注意已增进对残留视觉基础的认识。例如,纹状皮层损伤后出现的视网膜神经节细胞的退行性跨神经元变性不是一致地影响所有种类的神经节细胞,而是很大程度上限于 P-β 细胞。这些细胞投射到 LGN 的小细胞层,可能是颜色颉颃所必需的。反之,由 P-α,P-γ 细胞的电生理可推出在盲视中发现的心理物理性质类型,特别是关于对瞬时刺激的反应。P-β 细胞对颜色视觉是重要的,但其经 LGN 层小细胞中继到达的皮层目标神经元也是重要的,这似乎是相互矛盾。因为颜色颉颃反应似局限于灵长类皮层神经元(虽然在灵长类中脑神经元尚未积极地对此作普遍的否定)。由于 LGN 通常被认为在纹状皮层去除后完全变性,引出颜色辨别如何在盲视受试者仍然存在的问题。这个矛盾已被解决,因为通过精细观察发现并非所有的 LGN 细胞都变性,小部分保留下来并投射到纹状外视区(如 V4)。最后一个注意解剖细节的例子来自下列发现:在盲半视野的刺激抑制未损半视野的对刺激的扫视反应(前已述及),取决于盲视野的刺激投射到鼻侧视网膜,而当其落在颞侧视网膜则抑制不发生。这结果可由视神经投射到中脑交叉的比不交叉的更多来解释。而中脑正是扫视抑制效应可能介导的水平。各种其他心理物理学方法的结果仍有待比较颞侧与鼻侧视网膜刺激的结果来作考察。

最后提一下新近发现:表观上类似的"内含"或"隐藏"性残留能力可在很多种类的脑损伤发现,如面容失认、记忆缺失、失语和诵读困难等情况。归纳起来,它们可提供对"觉察"神经病学更广泛的了解。这个主题已引起神经网络理论研究者及研究精神的哲学家的兴趣。实验心理学家的兴趣也已导向对正常受试者的一系列内隐过程的研究。仍未明白的是,正常人的情况与在脑损伤病人中所见的在定性上是否相似,但是共同的方法学有助于这两个领域的研究。

参考文献

Cowey A, Stoerig P(1991):The neurobiology of blindsight. *Trends Neurosci* 14(4):140-45

Rafal R, Smith J, Krantz J, Cohen A, Brennan C (1990): Extrageniculate vision in hemianopic humans. *Science* 250:118-21

Stoerig P, Cowey A(1989): Wavelength sensitivity in blindsight. *Nature* 342:916-918

Weiskrantz L(1986): *Blindsight: A Case Study and Implications*. London, New York: Oxford University Press

Weiskrantz L(1990): Outlooks for blindsight: Explicit methodologies for implicit processes. *Proc R Soc Lond* 239:247-278

Lawrence Weiskrantz
徐祥敏 译 杨雄里 校

X 性连锁性肌张力障碍帕金森综合征(XDP)

扭转痉挛是一种运动障碍,具有累及躯体一个或多个部位的不自主性、持续性肌肉收缩,通常造成扭曲的和重复的动作,或者姿势异常。根据临床和遗传学资料,原发的肌张力障碍可分为下列几种类型,包括五种常染色体显性遗传型、一种常染色体隐性遗传型和一种 X 性连锁的隐性遗传型。后一种类型可伴发于震颤麻痹综合征,是菲律宾的地方流行病,称为 X 性连锁性肌张力障碍帕金森综合征(X-linked dystonia-parkinsonism syndrome, XDP)。

XDP 的表现型

XDP 的平均起病年龄是 35.0±8.0 岁。该病起初属灶性的,在经过平均 5 年(从 1~11 年)后扩散全身。最初的症状可以在下肢(36%)、躯干肌肉(29%)、上肢(23%)、头部(12%)。起病的部位与病程无关,病程中绝大多数病人严重伤残。帕金森病

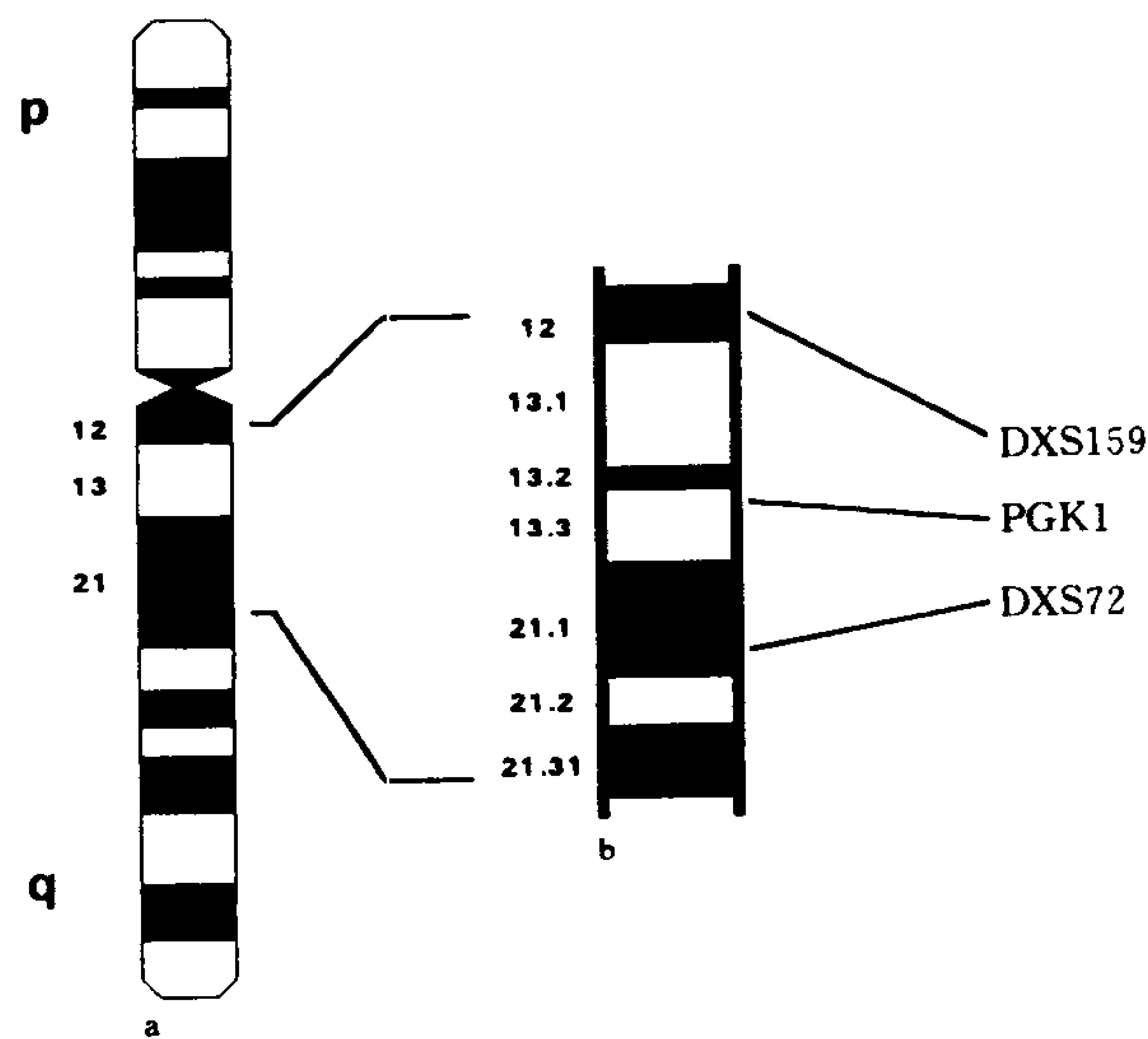


图1 (a) 人X染色体组形模式图(姆萨染色),p表示短臂,q表示长臂。
(b) XDP位点(*DYT*3)区域呈增大。*DYT*3位于*DXS*159和*DXS*72标记位点之间。

的症状包括运动过慢、震颤、强直,42例患者中,约1/3有姿势反射消失。在被研究的42例患者中,确诊的帕金森病(至少有两个帕金森综合征应有的症状,其中包含运动过慢或震颤)占14%,有震颤或运动过慢之一的可疑患者占2%,有强直和(或)姿势反射消失的可疑患者占19%。最近,其他患者的神经科检查提示:XDP伴发的帕金森征甚至更高,至少50%的病例出现1个或更多的帕金森病症状。帕金森综合征与XDP发病部位、病情进展、疾病严重程度均无关。然而,XDP起病年龄越大,伴发帕金森综合征的可能越大。

神经病理学

至今尚未研究过XDP患者的脑部,CT扫描的几例患者没有发现明显异常。

流行率

XDP在菲律宾的Panay岛流行率最高,在那里该病均来源于单一基因突变(founder effect)。据保守估计,在Capiz省的Panay,男性患病率为1/4000。另有报道XDP见于在美国和加拿大的菲律宾移民中。目前,XDP仅发现于菲律宾人的家系人群中。

治疗

三己芬迪、左旋多巴、罗拉安定和盐酸苯海拉明等几种药物已试用于治疗XDP,无论是单用还是合用,上述药物均不能影响本病的病程。即使在伴发肯定的帕金森综合征患者中,从已治疗的两个病例来看,左旋多巴无明显改善症状作用。目前尚无有效可行、令人满意的治疗措施。

遗传

XDP属性连锁的隐性遗传。外显率高,近60岁时接近100%。此病主要见于男性。另外,曾报道携带一对缺陷基因的3名女性患者。

连锁分析显示本病位点(*DYT*3)在*X*染色体长臂的一个小的区域内(Xq12—Xq21,见图1)。图1所示的*DXS*159、*PGK*1、和*DXS*72位点显示与*DYT*3有高度的连锁失衡(等位基因性联合),表明本病位点*DYT*3紧靠在附近。作出*DYT*3精确的X染色体上的定位是基因分离的前提,目前正努力从该区域分离另一种高度多形性DNA序列,并在无亲属关系的病人和无病男性对照中检测关于*DYT*3连锁失衡的程度。一旦发现完全等位基因性联合的区位,染色体将开始步入分离转录DNA序列的目标。指示XDP的基因可望在基底节中表达,而这种基底节功能障碍是造成帕金森综合征的原因,也是造成肌张力障碍的原因。证明该基因就是XDP致病基因的依据将是在XDP病人中发现该基因的突变。

参考文献

Kupke KG, Graeber M, Müller U (1992): Dystonia-parkinsonism syndrome(XDP) locus: Flanking markers in Xq12-Xq21. *Am J Hum Genet* 50:808 – 815

Lee LV, Kupke KG, Caballar-Gonzaga F, Gebron-Ortiz M, Müller U (1991): The phenotype of the X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. An assessment of 42 cases in the Philippines. *Medicine* 70:179 – 187

Müller U, Graeber M(1991): Dystonie-Parkinson-Syndrom. Molekulare Analyse einer X-chromosomal rezessiv vererbten neurodegenerativen Erkrankung. *Münch Med Wschr* 133(30):456 – 460(abstract in English)

Urich Müller
王 坚 译 蒋雨平 校

注意缺失动作过多障碍

注意缺失动作过多障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)系一综合征,其特点为注意期短暂、冲动、分心、缺乏冲动控制力和不安,有时伴动作过多。近代正规分类是根据美国精神病协会的诊断和统计手册第三版修订本(DSMIII-R)的标准。

近年 DSMIII-R 又经修订,并有一委员会致力于制订供初级医疗使用的行为病理手册,即《诊断和统计手册-初级医疗》(DSM-PC),计划于 1994 年出版。由于儿童一般由初级医疗医生或神经科医生诊治或随访,小儿精神科医生极少参与,故该手册在儿科疾患上显得特别重要。

长期以来初级医疗医生一直不满意 DSMIII-R 制订的诊断标准,特别是该标准忽略了注意缺失障碍(attention deficit disorder, ADD)不伴动作过多的存在。而儿科学文献所载几个研究却再次证实 ADD 不伴动作过多确可发生。从神经科学观点来讲这是一个重要的发现,ADD 不伴动作过多的儿童常有机会误诊并接受不恰当的治疗,故 ADD 不伴动作过多的类型必须同伴有动作过多的病例分开进行研究,以便确定两者在神经生理和临床上存在何种差异。

本文讨论的内容涉及近年知识增长的两个研究领域,但对 ADHD 有关的基础生理学提出了更多的问题。近来,某些研究人员一直在应用放射性示踪元素和正离子发射断层扫描(PET)研究脑生理学。

丹麦 Hans C. Lou 领导的研究小组对 ADHD、ADHD 合并其他缺失(ADHD+)及正常儿童和青年三组使用氙 133 吸入和 PET 研究脑局部血流量。其中一项研究包括 6 例单纯 ADHD, 13 例ADHD+, 9 例对照,研究在睁眼静息的情况下进行。结果显示 ADHD 组纹状体区域出现低灌流,但感觉主区和感觉运动区似有相对灌流增加。当 ADHD 与对照组儿童比较时,仅在右纹状体、枕叶、左感觉运动区和听觉区达到具有统计意义的差别。纹状体区域相对低灌流提示通过抑制调节额叶输出的基底节-丘脑皮层环路的功能低下,而感觉区的灌流增加则提示皮层下(纹状体)反馈抑制的某种释放。两者合并引起 ADHD 儿童中所见到的对多种感觉性刺激的反应性增加和选择性注意的减退。

有兴趣的是 4 例 ADHD 和 9 例 ADHD+ 患儿,口服每日剂量盐酸哌醋甲酯(利他林)10~30mg 后 30~60min 重复进行研究。结果显示两纹状体的区域脑血流量增加,但只有左纹状体达到具有统计意义的变化,这些变化和临床改善相平行。

另一组研究成人符合《精神病诊断统计手册》(第三版,未修订本)中 ADD 伴动作过多儿童期发作的标准,也符合 ADD 成人期犹太标准,这些成人也有符合 ADD 伴动作过多诊断标准的后裔。他们在作听觉注意测试时静脉注射^{18}F 荧光-乙-脱氧-*D*-葡萄糖进行 PET 扫描测定脑葡萄糖代谢。用无 ADD 和其他精神障碍的成人作对照。

动作过多症成人的全脑葡萄糖代谢较正常对照组成人降低 8%。在 60 个测定区域中,动作过多症成人 30 个区域性葡萄糖代谢降低($P<0.05$),其中包括皮层和皮层下区。当特殊区域的资料经过正常标化处理(区域数值除以全脑葡萄糖数值),发现病人较对照组在四个区域中代谢降低,主要是左运动前区和体感觉皮层。上述四个正常标化葡萄糖代谢降低的区域是左中额叶、左前额叶、左后额叶和大脑皮层的运动区(rolandic regions)。

这些使用不同方法的研究提示,以前认为与保持选择性注意、计划和克服分心的区域均呈现功能降低。显然,进一步研究重复这些结果是必要的。能够引起兴趣的是,在临床有动作过多的人中,皮层和皮层下功能降低存在明显的一致。这些资料也与理论假设相符合,即通过加强控制抑制的刺激性药物可以改善注意和集中。可以这样设想,通过加强控制可增强与维持注意有关区域的功能,导致这些区域的选择性代谢增加。

最近,就葡萄糖对正常儿童及 ADHD 儿童的攻击和注意缺失行为的作用进行了许多研究。一般认为精制糖能加重 ADHD 和学习障碍儿童的行为问题。但是没有一个研究能说明蔗糖试验后的恒定缺陷。有一项研究显示 ADHD 患儿较对照组儿童攻击行为增多,但 ADHD 儿童碳水化合物餐后进行蔗糖试验与天冬酰苯丙氨酸甲酯或糖精试验比较,其攻击行为无明显变化。儿童在连续测试期间对目标和非目标的辨别反应能力是分心的一种测定方法,

在高碳水化合物饮食合并蔗糖试验 4 小时后可明显降低。

对早餐营养及其在行为问题中的影响显然有待于更多的研究。也许碳水化合物负荷是一个关键因素，而蔗糖没有这样的作用。常可见到许多人摄入高碳水化合物后感到餐后疲乏，特别是在烦恼和轻度刺激的环境下更易发生。该研究不支持精制糖对行为问题的影响，但有助于考虑下一步的研究。

参考文献

Barkley R, DuPaul G, McMurray M(1990): Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clinical Psych* 56:775 – 789

Lou H. Henriksen L. Bruhn P. Borner H. Nielsen JB (1989): Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46:48 – 52

Wender E. Solanto M(1991): Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *J Ped* 88:960 – 966

Zametkin A. Nordahl T. Gross M. King A. Semple W. Rumsey J. Hamburger S. Cohen R(1990): Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *NEJM* 323:1361 – 1366

Louise S. Kiessling
吴润冠 译 蒋雨平 校

单纯疱疹病毒及其在神经科学研究中的应用

单纯疱疹病毒(HSV)是一种双链 DNA 病毒，具有亲神经性，可选择性地经由神经系统运输并能在神经元内维持潜伏状态(图 1)。1 型和 2 型 HSV 都已被用作向神经元内导入基因的载体和分析神经通路的示踪物。HSV 能很好地适用于这些目的，是因为：(1) 它容易在神经末梢被摄取；(2) 它能有效地感染脊椎动物所有类型的细胞，但在神经系统内优先传播(在神经系统，病毒顺行或逆行运输，并通过突触选择性地转运，这样病毒的感染就可以扩散至整个神经网络)；(3) 它能在某些神经元内进入潜伏态，以良性的附着体形式存在于细胞核内，并在这种状态下保持转录活性，允许基因的稳定表达而又不损害神经细胞的功能；(4) 病毒较大的全序列基因组(150kb)，可在不同部位被 30kb 的外源 DNA 替代而不干扰病毒的繁殖能力，即复制和包装能力。破坏该病毒约 70 个基因中的某些基因能降低或消除其在神经元内复制的能力，从而降低其神经毒力。

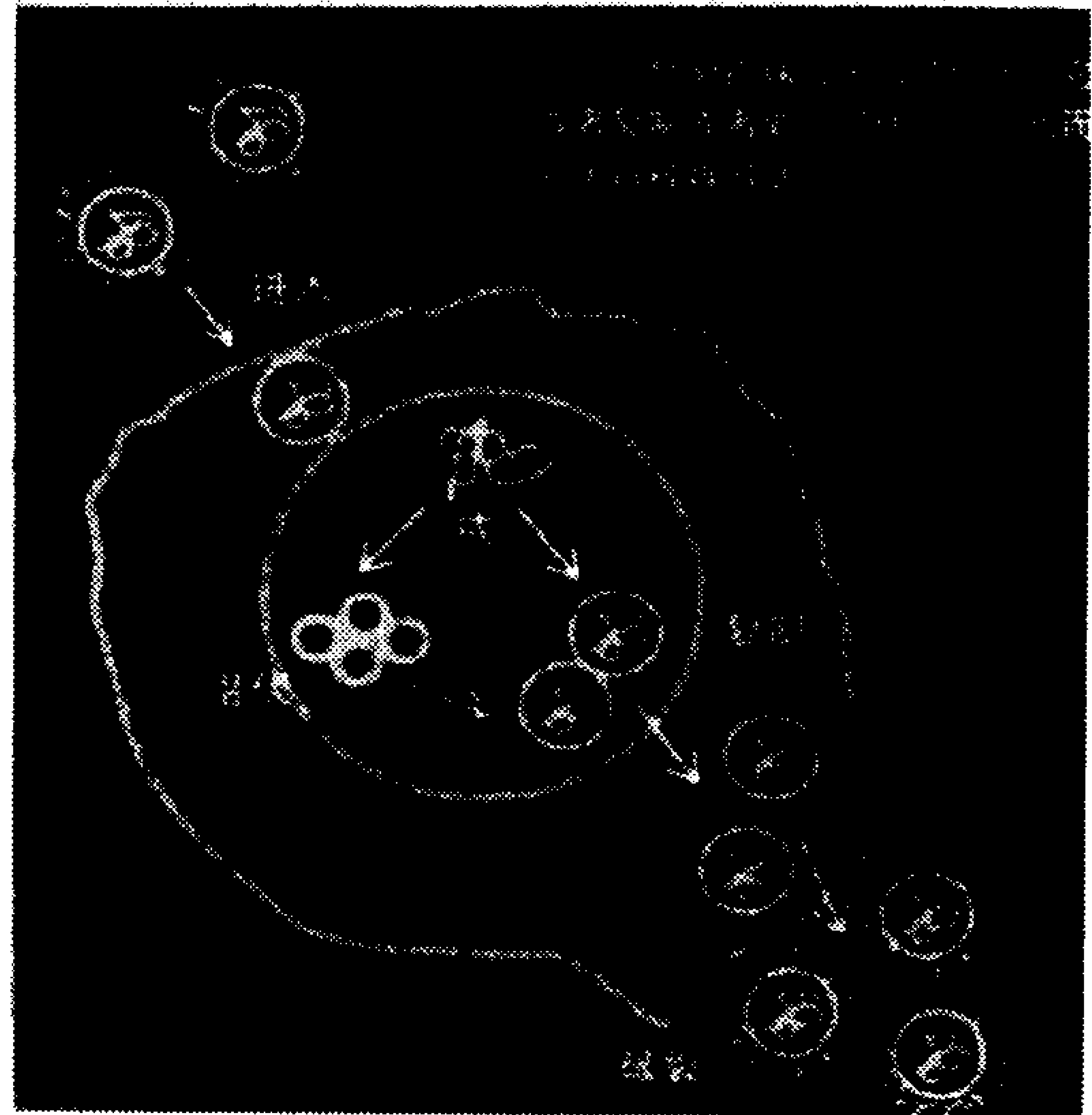


图 1 神经元内的疱疹病毒。疱疹病毒通过与细胞膜融合而进入细胞内。壳体转运到细胞核后，释出 DNA。病毒 DNA 可以开始复制而引起产毒性感染和神经元的死亡，或者以附着体形式进入潜伏态。病毒在随后的时间里可以从潜伏态再激活而产生感染性病毒颗粒。

到目前为止，HSV 载体是将外源基因导入分裂期后神经元的唯一手段(表 1)。发展 HSV 载体技术的主要目的是获得外源基因进入成熟神经系统的稳定转运，并以此作为一种手段来调节神经细胞的功能，包括改变神经传递、促进神经存活和再生、遗传缺陷的基因替代治疗。两类 HSV 载体已用来进行基因转运：质粒衍生的载体，称“扩增子”，及重组病毒载体。扩增子由一个含有来源于 HSV 的复制和包装信号的质粒组成。借助 HSV 辅助病毒，质粒在疱疹病毒粒子内包装成串联重复序列。这个体系的优点是其构建只需对质粒 DNA 进行操作，并可将所需基因的多个拷贝转入神经元。然而，能被转入这个系统的外源 DNA 的量受质粒载体大小的限制，并且这些载体不能在活体上进入真正的潜伏态，尽管有人报道基因表达可维持数星期之久。

重组病毒载体是通过直接改变病毒基因组而产生的，先将疱疹病毒基因组的一小部分克隆进质粒并在体外进行修饰，然后通过与细胞内的感染性疱疹病毒 DNA 进行同源性重组，产生含有所需修饰的病毒并将其转回病毒基因组。这些载体能携带外

源性DNA的多个大片段,能在神经元内进入真正的潜伏态,并且不需要辅助病毒的帮助。根据外源DNA在病毒基因组的位置及插入的是什么DNA序列,可成功得到易于与野生型病毒区分开的重组体。例如:如果外源DNA的插入使HSV的胸苷激酶(tk)基因被破坏,则可产生tk阴性病毒。这种病毒可根据它对无环鸟苷等核苷类似物的抗药性而检出。细菌的*lacZ*基因可作为标记物包含在病毒结构里,它编码一种酶,即β-半乳糖苷酶,此酶很容易用组织化学方法检出,并且能与哺乳动物中同名的溶酶体酶相区分。*LacZ*常被插在几种不同的病毒和哺乳动物启动子的下游以评价它们在病毒复制和潜伏态时的活性。重组病毒HSV载体最主要的缺点是对大基因组进行操作时在技术方面较为困难。

辅助病毒和重组病毒载体均含有病毒基因,它们甚至不需要复制就能改变细胞代谢并导致细胞死亡。存活的HSV突变体可用作辅助病毒或产生重组病毒载体的"骨架"。与野生型病毒相比,神经毒性减弱的病毒包括以下情形:(1)复制缺陷受损;(2)破坏细胞大分子合成的病毒基因的缺失;(3)起源于无神经毒力或侵蚀力的病毒株,如tk阴性HSV在神经元内存在复制缺陷,当它被注入啮齿动物中枢神经系统内时,它比野生型疱疹病毒毒性低。病毒不需要复制就能进入潜伏期,复制缺陷病毒不能从潜伏期再激活为产毒性感染。

疱疹衍生病毒载体已经用来在培养和在体条件

表1　以HSV作为载体

基因组能够携带多个插入片段,至少可达30kb
现有致病力较弱的突变体
病毒经逆行运输扩散并可跨越突触
病毒在某些神经元内可进入潜伏状态(附着良性状态)
病毒启动子在潜伏态有活性并能提供稳定的基因表达

下转运基因,在培养条件下疱疹衍生病毒载体可有效地转运外源性DNA进入不同类型的细胞内,包括用传统手段(如磷酸钙沉淀和电穿孔)很难转染的神经细胞。疱疹病毒载体在培养细胞中转运和稳定表达外源性基因的能力依赖于细胞对病毒感染的许可和病毒的毒性,以及启动子启动疱疹载体中外源基因表达的活性。病毒进入细胞依赖于细胞表面存在病毒的附着部位及细胞对病毒的摄取。病毒复制受病毒转录因子和宿主细胞内因子相互作用的调节。毒性似乎是由病毒复制和关闭宿主大分子合成造成的。在一定程度上在培养液中加入较少的病毒并添加神经生长因子(NGF)可以控制其毒性。

扩增子载体用来在培养条件下转运基因至不同的神经细胞或非神经细胞。采用即早性HSV-1启动子ICP4,或者哺乳动物启动子,如神经丝的启动子已观察到lacZ、神经生长因子、NGF受体、酪氨酸羟化酶、腺苷酸环化酶、小白蛋白及蛋白激酶基因的短暂表达。重组病毒载体也被用来在培养条件下表达几种所需基因,如lacZ、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶、牛生长激素、β-珠蛋白和卵白蛋白。这些载体大多数转染后都能得到短暂表达。值得注意的是一种含有腺嘌呤磷酸核糖转移酶基因(一种"管家"基因)启动子的载体在产毒性感染期间不能产生可检测到的基因表达,而在疱疹载体序列中含有β-珠蛋白启动子的载体甚至在类人猿肾细胞(Vero细胞)中具有活性,要知道在这种细胞中内源性β-珠蛋白启动子是不表达的。这些结果支持哺乳动物启动子在疱疹基因序列中起不同的作用的观点。一种含有神经特异性烯醇酶启动子的疱疹病毒载体在不同的细胞系和原代培养细胞中能够进行lacZ的神经特异性表达,并能在原代培养背根神经节神经元中进行长期表达。

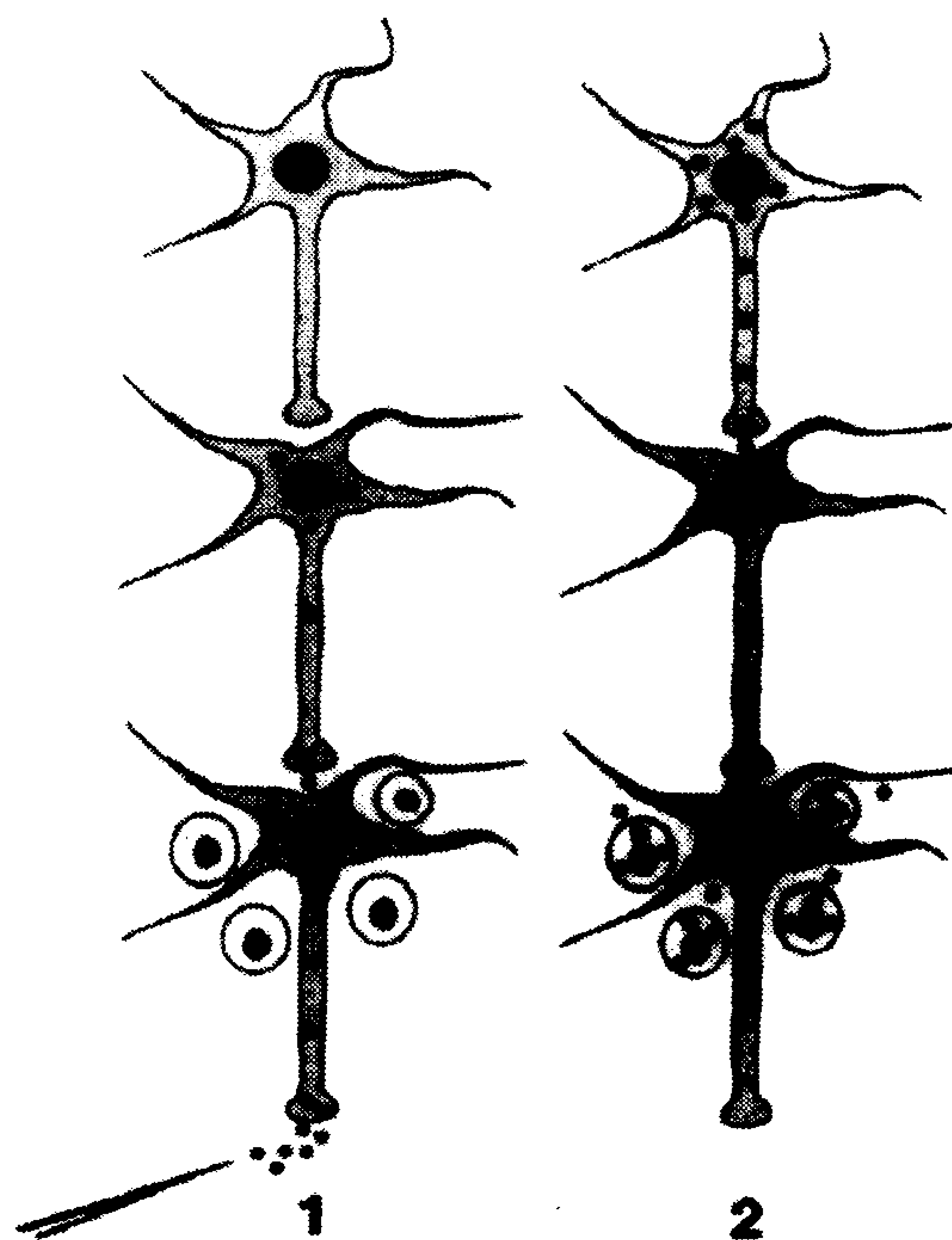


图2　疱疹病毒作为跨神经元示踪物。(1)接种至神经末梢附近的病毒,被快速逆行转运至细胞核内,在此开始复制。新的病毒颗粒被顺行转运至神经末梢并跨突触进入下一个神经元;(2)病毒在第二个神经元中复制,颗粒进入通路中的第三个神经元,随后最初的神经元释出病毒到邻近细胞并死亡。

疱疹衍生载体技术最令人激动的发展是在体的一些发现。在神经元内，这些载体似乎既能介导外源性 DNA 的短期表达，又能介导长期表达；同时对动物几乎无致病性。在体转运的基因有 lacZ、酪氨酸羟化酶、小白蛋白、腺苷酸环化酶、蛋白激酶 C 和 NGF 的基因。为进一步完善重组 HSV 载体将基因稳定导入成年动物的方法，今后需在以下几方面努力：(1) 确定最适用的启动子和基因插入疱疹基因组的位置以获得高水平和长期的基因表达；(2) 降低病毒的毒性。启动病毒潜伏态相关转录(LATs)表达的 HSV-1 启动子是一种在潜伏期表达的功能未知的病毒基因。它同其他基因一样，似乎在病毒潜伏态具有中等活性，可以被插入在病毒基因组的不同位置，以获得基因的长期表达。

HSV 也被作为显示哺乳动物神经系统中跨突触连接的有效方法。有效的神经"示踪物"必须具备以下特点：(1) 选择性地跨突触转运；(2) 在受体细胞以高浓度存在而能被检测出。其他一些作为示踪物的化合物，如辣根过氧化物酶(HRP)、快蓝和麦胚凝集素(WGA)在突触处优先转运，但在连续转运过一系列相连接的神经元的过程中被逐渐稀释。野生型 HSV 则相反，它在受体神经元中复制，结果是示踪信号得到放大(图 2)。利用抗病毒抗原抗体进行免疫细胞化学检测或检测病毒 DNA 的合成可容易地检出病毒。HSV 跨突触转运很快，并且可在几天时间里在神经系统内转运很远的距离。HSV 可用来有效地标记外周和中枢神经系统的跨突触神经元连接。例如三叉神经节感觉神经元和对侧丘脑间的连接，舌下运动神经元和脑干间的连接，以及脑内神经元间的连接，如下丘脑和视网膜节细胞层间的连接。

参考文献

Breakefield XO, DeLuca NA (1991): Herpes simplex virus for gene delivery to neurons. *New Biologist* 3: 203 – 218

Geller AI, During MJ, Neve RL (1991): Molecular analysis of neuronal physiology by gene transfer into neurons with herpes simplex virus vectors. *TINS* Ⅱ, 428 – 432

Kuypers HGJM, Ugolini G (1990): Viruses as transneuronal tracers. *Trends Neurosci* 13:71 – 75

Roizman B, Jenkins FJ (1985): Genetic engineering of novel genomes of large DNA viruses. *Science* 229: 1208 – 1214

Stevens JG(1989): Human herpes viruses: A consideration of the latent state. *Microbiol Rev* 53:318 – 332

Jukie K. Anderson, Xandra O. Breakefield
徐建军 译 周志平 校

细胞外基质、层粘连蛋白和整联蛋白

胚胎发育阶段或损伤反应状态下神经细胞突起的生长都依赖一套细胞与非细胞分子的多种相互作用来起动、维持和引导。促进神经生长活动可见于以下三个部分：(1) 神经元和非神经细胞表面[例如细胞粘附分子(CAM)和钙粘附蛋白(cadherin)]；(2) 可溶组分(例如神经营养素与神经生长因子)；(3) 非细胞内的糖蛋白，不溶性细胞外基质[例如层粘连蛋白(laminin)、纤连蛋白(fibronectin)和胶原]。外周神经系统中，上述成分都保持一定水平，因而损伤的轴突会很快修复，而在成年中枢神经系统，这些成分大多不能持续存在，故直接影响此部位神经系统的再生。本章概括了目前已知的关于细胞外基质及其在神经系统中的功能的知识，特别是层粘连蛋白及其在整联蛋白粘附受体家族中的相应受体，并以此作为其相互作用的模式。

神经元细胞外基质(ECM)

发育中的神经系统，其细胞外基质原是用来描述电镜下可见的密集绒毛或基底层的非细胞物质。这种细胞外基质分隔细胞层和轴束。近来对细胞外基质成分的免疫组织化学研究已拓宽了原来的概念，由于细胞外基质免疫活性常以斑片状分布于发育中的神经纤维束和细胞柱整个区域，故现已把所有不溶性糖蛋白沉积物都归于细胞外基质的范畴。发育中神经系统中最丰富的细胞外基质成分为糖蛋白胶原(glycoproteins collagen)、层粘连蛋白(laminin, LN)、纤连蛋白(fibronectin)、肌腱蛋白(tenascin)、血小板反应蛋白(thrombospondin)、玻连蛋白(vitronectin)、软骨素(chond-rotin)和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparin sulphate proteoglycans)。所有这些分子的相对分子质量都在 1000×10^3 左右，为大分子结构，全长有几百纳米。这些成分异常复杂，至少有 12 种胶原，而且层粘连蛋白有多种异构体。像纤连蛋白有多种剪接异构分子，这些已不在本研究之列，但我们必须强调它们多样的结构及可能的种种复杂功能。

层粘连蛋白

层粘连蛋白是一种糖蛋白，是胞外基质中的主要成分，由于它在体外实验中的显著效应，目前认为它在神经系统发育中具有非常重要的作用。在层粘连蛋白包被的基质上，中枢和外周神经元的附着、迁移、突起生长、存活、分化和再生过程都得到促进。

层粘连蛋白已证明能够影响源自于鸡神经管成纤维细胞的分化，以及蛙视网膜色素内皮细胞转移分化为神经元。体内实验表明，在发育中的 CNS 和 PNS 轴突通路已建立的区域中都能检测到层粘连蛋白样免疫活性。发育中的鱼视神经一系列胞外基质重建实验显示，视网膜生长锥和非细胞富含层粘连蛋白的胞外基质似乎在成年鱼视网膜轴突的再生中起作用。

层粘连蛋白是一种由三条链(A_1，B_1 和 B_2)交互构成的 $1\ 000 \times 10^3$ 的糖蛋白。具有各自分布特征的层粘连蛋白异构体已被鉴定，包括肌肉和外周神经所富含的 A 链突变体——分区蛋白(Am)，以及突触区富含的 B1 链突变体——S 层粘连蛋白(Bs)。虽然只有睫状神经节运动神经元显示与 Bs 结合，但所有这些变异体对神经元附着、突起生长都有很强的作用。这些层粘连蛋白异构体的区域性分布，提出了一个极令人兴奋的可能性，即它们具有独特的功能。据此可描绘分散轴突的投射。

整联蛋白

细胞粘附和识别是神经系统内外许多细胞功能的基础，例如，组织形态的形成和修复，巨噬细胞和细胞免疫功能的发挥，血小板性血栓的形成，以及肿瘤转移等。所有这些相互作用都已证明部分依赖于粘附受体的整联蛋白家族，后者与细胞外基质蛋白和某些细胞配体结合，而体内每种细胞都至少有两种整联蛋白表达。整联蛋白以其能整合与细胞骨架结构结合的细胞表面而得名，它是一种通过非共价结合的 α、β 亚单位组成的异质二聚体，是一种跨膜受体。目前至少有 15 种整联蛋白已被发现，9 种 As (1～8 及 Avn)，它们能与 β_1 亚单位结合，另外至少有 6 种其他 α 亚单位(As)，它们与其他 6 种 β 亚单位(βs)(2～7，即 αIIβ/IIIβA)配对。配体选择性是通过 α、β 亚基特异性配对形成，并且需要对功能的寡聚化整合。

神经系统中的整联蛋白

体外抗体微扰研究表明，神经元通过含 β_1 的整联蛋白实现细胞在诸如层粘连蛋白、纤连蛋白、胶原 I 和胶原 IV 等胞外基质上的粘附、迁移及突触生长。体内注射整联蛋白抗体会破坏神经嵴的迁移，而且能减缓外周神经的再生。病毒介导反意阻断 β_1 的表达，能够改变小脑细胞沿放射状排列的胶质细胞的迁移。在单个神经元中，整联蛋白甚至均匀地分布于整个细胞体、轴突、生长锥以及称为灶状接触的点状复合物中的假性伪足。整联蛋白及相关胞外基质分子，以其可调控及各自 α/β 配对形式显示了在不同细胞亚型和不同纤维束中的特异分布。像胞外基质蛋白一样，整联蛋白在成年大脑中表达很低。人内皮细胞用肿瘤坏死因子(TNF)或视黄酸处理及 PC12 细胞系用神经生长因子处理后，整联蛋白的表达都上调。

整联蛋白功能更详细的了解来自于这一实验：即 α-亚单位特异性单抗能够阻断表达 α/β_1 异质对的神经细胞与胞外基质蛋白的附着。某些 α/β_1 异质对呈现相互重叠的粘附选择性以及对同一异质对配体选择性的细胞类型特异性的变异性，显示了其作用的复杂(表 1)。例如，虽然存在部位不同及具有潜在特性的层粘连蛋白异构体不同，但细胞都利用五种 α/β_1 受体与包被层粘连蛋白的基质附着，其中四个是胶原受体，一个(α_3/β_1)在某些细胞中是纤连蛋白的受体。而最近的研究显示，与多种配体结合的能力可能由未知的细胞类型特异因子调控，外周 PC12 和中枢 B50 细胞上的 α/β_1 可以与层粘连蛋白及至少两种胶原附着，而大鼠颈上和背根神经节的 α_1/β_1 只和一种胶原附着。最近 α_1/β 在两种非神经细胞中表达也显示了相同的功能变异性，从而排除了通过不同剪接形式形成不同受体的可能性。另一方面，这一结果强调了翻译后加工和附属分子在改变整联蛋白功能中的作用。

整联蛋白也能被外源性因子调控。例如，血小板、白细胞和神经元上受体的单克隆抗体，能够激活静息的细胞表面受体。鸡视网膜神经节神经元当其到达靶组织后，就不再与胞外基质蛋白附着，当用 α_1 亚单位某一结构域的 Fab 片段处理 20min 后，会迅速促进整联蛋白依赖的结合。在巨噬细胞，γ-干扰素和佛波酯(phorbol ester)可以激活层粘连蛋白受体 α_6/β_1，这与 α_6 亚单位的磷酸化及与细胞骨架偶联有关，但其真正机制所知甚少。虽然已知分化过程反过来也能使神经元和角质化细胞上的 β_1 整联蛋白失活，但其受体失活机制也不清楚。

很明显，蛋白的胞外结构能指引配体结合的诸多方面，胞质成分对功能完整性也至关重要。整联蛋白的亚单位 α 和 β_1 每种都含较短的膜内结构域，不少于 40 个氨基酸基，而且至少 α_3 和 α_6 的膜内结构域可以被不同地剪接， 虽然具体功能尚不清楚。

表 1 神经元上的整联蛋白

名称	相对分子质量（非还原状态）	氨基酸残基数	mRNA 大小	N-糖基化	异质选择性
β_1(人)	110×10^3	778	4.2kb	12	
α_1(大鼠)	200×10^3	1152	11.0kb	24	LN/Col;Col
α_2(人)	150×10^3	1152	8.0kb	10	LN/Col;Col
α_3(仓鼠)	150×10^3	1019	5.0kb	11	LN/Col/FN
α_4(人)	140×10^3	999	5 或 6kb	12	FN, VCAM
α_5(人)	150×10^3	1008	4.9kb	14	FN
α_6(人)	150×10^3	1055	5.3kb	10	LN
α_7(人)	150×10^3	?	? kb	?	LN
α_8(鸡)	160×10^3	1021	5.6kb	17	?
α_v(人)	140×10^3	1018	7.0kb	13	FN, TB, VN

(LN)层粘连蛋白;(FN)纤连蛋白;(Col)胶原;(VN)玻连蛋白;(TB)血小板反应蛋白。

如果使 β_1 亚单位的膜内结构域缺失,即使在异质和对正常配体结合存在条件下,细胞骨架元件和受体也无法共存。相反 β_1 和 β_3 的膜内结构域交换并不影响二聚体形成及其与灶状附着斑接触等功能。已有报道表明整联蛋白两个亚单位的膜内结构域磷酸化。β_1 亚单位在细胞骨架结构域编码一个酪氨酸磷酸化位点,而在 α 亚单位则没有这样的结构域,α_6/β_1 二聚体中 α_6 的磷酸化与巨噬细胞和层粘连蛋白的附着增强有关。β_2 系另一种整联蛋白,其细胞骨架结构域缺失,当其与 αLFA 配对时会使受体不能被佛波酯激活。然而血小板受体 αIIβ/βIIIA 的截断能够增强配体亲和性,这可能由于破坏了其与处于低亲和力状态的膜内蛋白的相互作用所致。整联蛋白磷酸化的丧失与分化引起的配体/受体的聚合有关,纯化的磷酸化受体与配体或踝蛋白亲和力降低。

总之,整联蛋白依赖的附着能被多种内在和外在因素调节,并可看作为调节细胞和胞外基质相互作用的门机制。细胞外基质是神经系统之外的多种细胞过程的基础,它们在神经系统中同样可能具有重要作用,即以新颖的方式有助于成年大脑的装配、修复及错综复杂的联系。

参考文献

Bixby JL. Harris WA(1991): Molecular mechanisms of axon growth and guidance. Ann Rev Cell Biol 7:117 – 159

Hynes RO. Lander AD(1992): Contact and adhesive specificities in the associations. migrations and targeting of cells and axons. Cell 68:303 – 322

Reichardt LF. Tomaselli KJ(1991): Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neural development. Ann Rev Neurosci 14:531 – 570

Springer TA(1990): Adhesion receptors of the immune system. Nature 346:425 – 434

Michael J. Ignatius
何 成 译 路长林 校

带状疱疹和疱疹后神经痛

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV),是 7 种已知的损害人类的疱疹病毒之一。众所周知,疱疹病毒可引起潜伏性感染,在原发疾病后有一潜伏期,其后再次激活。VZV 感染多发于皮肤及神经系统,其原因不明。VZV 感染初发以水痘表现,这是一种儿童期常见病,通常以全身性水疱疹和轻到中度的全身症状为特点。在美国,每一个 50 岁以上的人可能均得过水痘,大多数是在 10 岁以前患发的。在水痘患发期,由于病毒位于皮肤,便趁机侵入神经末梢。可能通过轴突的逆转运,使病毒抵达后根的感觉神经节后,潜伏于神经系统内。在潜伏期,仅仅几个 VZV 的基因存在于神经节内。如果潜伏病毒被激活,则所有 VZV 基因指令均表达,有感染力的 VZV 再次生成,造成临床的带状疱疹表现。VZV 与人类宿主之间复杂的关系,可能表现在宿主的免疫系统与病毒之间处于微妙的平衡状态。无论是由于年龄、疾病、化学治疗还是放射治疗,免疫系统的变化总是潜在性地牵制着造成潜在病毒激活和再次致病条件的平衡。

带状疱疹

临床上带状疱疹的特征是单侧分布的水泡性皮疹,伴有或无全身症状。带状疱疹的神经病理尚不清楚,据推测,VZV 再激活,并通过顺行转运,沿感觉神经下达皮肤。约 10%~15%的人一生中患过带状疱疹。胸腰区最常累及,但三叉神经眼支感染也常见,并进而造成眼科的并发症。可能由于感觉神经的感染,通常带状疱疹的首发症状是疼痛。疼痛数日后在一侧身体上发出明显的水疱疹。带状疱疹的急剧疼痛是本病最麻烦的事。通常也可发展到一些超出皮疹所在范围的皮损。免疫功能低下的患者易泛发该种皮疹,而导致一种称之为播散性带状疱疹综合征。

患带状疱疹者对那些以前未患水痘者可发生接触传染,那些未得过水痘的人在接触带状疱疹患者后 2~3 星期可出现水痘。一种新发现的临床现象——慢性带状疱疹,见于免疫缺陷,尤其是在 HIV 病毒感染的患者中,长时间不断出现新的播散性疱疹皮损,某些皮损可持续数月,变成类似疣的过度角化。

众所周知,带状疱疹常可累及中枢神经系统,也可仅有头痛而不出现其他症状,但脑脊液能出现短暂异常。偶见颈内动脉感染而造成皮疹对侧肢体的瘫痪。这种带状疱疹的合并症称为肉芽肿性血管炎。至于这是否意味着病毒侵袭还是炎性反应或两者兼有,则不得而知。

带状疱疹后神经痛　25%~50%的 50 岁以上的患者在急性带状疱疹伴发疼痛后,可遗留顽固性疼痛,称为带状疱疹后神经痛,约在皮疹出现一个月后产生。该疼痛在皮肤疱疹消失后可持续数月至数年,严重者可影响日常生活和工作。尽管疱疹不再出现,但常留有皮肤瘢痕。受累皮肤可同时有感觉缺失和感觉过敏,故某些患者极难于受损区穿衣服。疼痛有两种类型:一种是持续性钻痛,另一种为阵发性刺痛,这两种疼痛可同时存在。病理表现有不同程度的神经变性,但是产生带状疱疹后神经痛的原因不明。可能解释该现象的理论是病毒继续在神经节内低水平增殖或者神经破坏伴发的疼痛是试图修复的缘故。带状疱疹后神经痛的发生率和持续时间同年龄密切相关。一项研究表明,50%的带状疱疹患者为 60 岁以上;75%的 75 岁以上的带状疱疹患者发生带状疱疹后神经痛。2/3 患者的疼痛终将明显减轻。

水痘-带状疱疹病毒的免疫

从带状疱疹的发病率及罕见的水痘再发观点来看,VZV 的免疫十分复杂,可能有约 15%的人群对 VZV 的免疫不够完善。抗体与多种细胞介导的免疫反应协同在防止水痘再发中起作用。对丙球蛋白缺乏症的儿童患水痘后完全恢复的观察分析,阐明细胞介导的免疫反应在 VZV 诱发的疾病的恢复中起重要作用。而细胞介导免疫反应缺陷者,对感染有致死的危险。但抗体尚不足以预防带状疱疹的发生,因此有 VZV 抗体的人中仍可发生带状疱疹。水痘和带状疱疹再发并不常见,但可能发生。抗 VZV 细胞介导的免疫反应由各种白细胞介导的一系列反应组成,包括细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic lymphocytes)和抗体依赖性细胞的细胞毒(antibody-dependent cellular cytotoxicity)。现已明确老年人中抗 VZV 细胞介导的免疫反应衰退,故随年龄增加,带状疱疹的发病率增高。老年人细胞分裂素(cytokine),如 T 细胞生长因子、白细胞介素-2 和干扰素的生成及巨噬细胞功能减退也有报道。老年人中造成带状疱疹的那些机制确实可能起作用,但老年人带状疱疹后神经痛的发病率增高原因仍不明了。

VZV 感染的治疗

在正常宿主中,水痘和带状疱疹常为自限性的,但在免疫功能低下者,水痘和带状疱疹可致严重病态,甚至死亡。以前没有患过水痘的免疫功能低下者,可用水痘-带状疱疹免疫球蛋白(varicella-zoster immune globulin, VZIG)完成被动免疫。和患有水痘或带状疱疹者密切接触过的人在 3 天内给予 VZIG。VZIG 对预防带状疱疹无用,对治疗水痘或带状疱疹也无用。

无环鸟苷(acyclovir)是最常用的抗 VZV 感染特效药。主要用于免疫功能低下的患者。它可选择性阻止病毒 DNA 合成。该药的副作用小,可口服,也可静脉注射。然而,口服吸收很差,必须大剂量给予药物。对刚患水痘的健康儿童,在皮疹出现的 24h 内口服本药,有些效果。同样,带状疱疹患者及时用本药,也可加速疾病的恢复。虽然本药对急性带状疱疹的疼痛有良好效果,但可惜对带状疱疹后神经痛无明显作用。一般说来,免疫功能低下并有潜在致命性感染的患者常用静脉注射。口服仅适用于轻症患者或目的在于力求降低病重率,而非降低病死率。令人担忧的是不加选择地滥用本药可导致 VZV 对本药的耐药性增加。

带状疱疹后神经痛已有许多治疗方法,但均存在某些争议。这些治疗包括抗抑郁剂、镇静剂、抗惊厥药、类固醇、不同类型的神经阻滞剂和神经手术。显然,有关本病的发病机制和治疗,尚有许多问题有待探讨。

水痘疫苗

在日本、朝鲜和一些欧洲国家中,具主动免疫功效的水痘减毒活疫苗已获准用于健康人和免疫功能低下的儿童。在美国,虽然美国食品和药物管理局(FDA)同意照顾性地选择一些儿童试用该疫苗,但一直未被政府批准。尽管水痘疫苗的发展主要是为了保护免疫缺陷儿童出现严重的水痘,但已广泛地被人们接受,健康儿童在接种该疫苗后大大提高了对水痘的免疫力。在健康儿童中已看到该疫苗的最佳反应,1 个剂量疫苗后,血清转化率达 95%,且皮疹等副作用较轻并罕见。

水痘疫苗特别吸引人,因为疫苗注射的人群发生带状疱疹的概率低于自然感染水痘后的发生率。例如自然感染水痘后的白血病患儿中,带状疱疹发生率约为 15%,但接种患儿仅为 2%。白血病疫苗接种可作为一个标记人群的借鉴,来预言健康人群免疫后带状疱疹的发病率。抗疱疹疫苗接种的老年人群是否也会像儿童那样带状疱疹的发病率有所下降,唯有待于日后才能知道,但很可能白血病患儿的带状疱疹高发率在健康儿童中也会实现(因为到那时,其中许多儿童变成为老年人)。疫苗接种降低带状疱疹发病率的假设,不仅因为疫苗病毒具减毒作用且比自然病毒(野外型)毒性低,而且也因为疫苗接种后疫苗病毒经皮肤侵入神经节的概率小于水痘病毒感染后的概率。因此,水痘疫苗最终在控制带状疱疹和带状疱疹后神经痛中可能起一定作用。

参考文献

Gershon AA. LaRussa P. Steinberg S(1991):Live attenuated varicella vaccine: Current status and future uses. *Semin Ped Infect Dis* 2:171-178

Mahalingham R. Wellish M. Wolf W, Dueland AN, Cohrs R, Vafai A, Gilden D(1990):Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* 323:627-631

Watson PN, Evans RJ(1986):Postherpetic neuralgia: A review. *Arch Neurol* 43:836-840

Weller TH(1983):Varicella and herpes zoster:Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-be-nign virus. *N Engl J Med* 309:1362-1368, 1434-1440

Anne A. Gershon
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

威尔逊(Wilson)病

1912 年 Kinner Wilson 描述了一种以多种神经症状为特征的疾病,诸如震颤、肌强直、痉挛性挛缩、情感激动和精神症状,并推断此病与豆状核病变有关。4 年以后,Bramwell 又报道过 7 例儿童病例,其中 4 人死于肝功能衰竭,提示在神经系统症状之前先有肝功能障碍。这种疾病现称为 Wilson 病,或称肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration),已知是一种铜代谢障碍的疾病。本病是常染色体隐性遗传,并且由常染色体 13 位点表达异常引起。患病率低,约在200 000人以上才有 1 例。且只有含异常基因纯合子个体才会出现临床表现。

发病机制

本病中观察到的主要变化之一是铜在身体组织中的蓄积。

铜是普通膳食中的一个组分(每天膳食中约含有 2mg 铜),分布在肌肉、骨骼、肝脏中,并在组织中通常作为多种线粒体酶、细胞浆酶和核酶(如细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶、酪氨酸酶)的辅助因子。脑内铜含量最高处在蓝斑的去甲肾上腺素神经元,在这些神经元中,铜与多巴胺-β-羟化酶结合,该酶催化多巴胺使其转化为去甲肾上腺素。血液中 90%以上的铜都结合为一种相对分子质量为 151 000的铜蓝蛋白(ceruloplasmin)而被转运,每分子铜蓝蛋白的这种结合多达 8 个铜原子。铜的排出是由肝脏摄取血铜予以清除,其中部分随胆汁排出。

在威尔逊病中,肝内铜的蓄积最早始于 1 岁婴儿。铜蓄积开始时并无症状,直至肝铜结合部位达到饱和。这时肝功能减退,肝细胞逐渐坏死,铜便在其他组织中发生蓄积。最易受累的器官是脑、红细胞和肾脏。铜也常易蓄积于角膜后缘的弹性原膜(Descemet's membrane),形成众所周知的金棕色的凯泽尔-弗莱舍尔(Kayser-Fleischer)环(角膜外缘的绿色环),这是本病诊断最能确定的体征之一。

本病的临床表现直接与铜在不同组织中蓄积而引起的毒性作用有关。如果铜被清除,则肝脏及神经系统的症状均会消失。然而铜的毒性机制至今不明。在脑部,基底节受损害最突出;下丘脑核、丘脑、屏状核(claustrum)、有髓纤维束甚至脑干、大脑皮层均可受损。通常表现为脑室扩大和大脑皮层萎缩。组织学发现有可转化为多形核细胞的原浆型星形细

胞体积增大、数量增多,神经元及胶质细胞变性,最后导致空洞形成。细胞的死亡并非限于一种特殊类型的神经元,但细胞死亡在基底节中比皮层明显。也可见到血管变化,包括毛细血管肿胀和增生。这些变化并非威尔逊病所特有,在肝性脑病中亦可见到。所以,病变仅反映神经元的普遍性损害,其分布可能与各区不同的易损害性有关。铜具毒性的一种可能性是,它可抑制糖酵解中所需的酶。威尔逊病患者脑内铜可明显地使葡萄糖产生的乳酸减少,并抑制己糖激酶和丙酮酸激酶。

另一方面,尚无确切的原因来解释铜在威尔逊病患者的蓄积。在这些患者中通常征象是血清铜蓝蛋白水平下降。因而推测基因缺陷可能使得合成此蛋白困难。然而,值得一提的是,某些纯合子患者铜蓝蛋白水平相当正常,而无症状的疾病携带者(obligate)可有该蛋白水平降低。因此另一种假说认为:铜蓄积可能是因为某种异常蛋白质的合成影响了肝细胞的铜代谢。这种异常蛋白质对铜离子具高亲和力,以致使胆汁中铜排泄减少。

临床表现

威尔逊病一般发生在10～20岁(6～20岁)。起病时,50%～60%的患者有肝脏病症状;30%患者有神经系统症状;有时两种症状兼而有之。患者偶尔可出现其他系统的症状,如骨关节症状(10%,骨关节病、骨软化),心脏症状(1%～2%,心肌病),眼科症状(2%),或血液病症(2%,溶血性贫血)。个别病例起病时具内分泌病症状(甲状旁腺功能减退、胰腺炎)或肾脏病症状[范科尼(Fanconi)综合征]。

本病的肝功能障碍,既可表现为无症状的转氨酶增高,也可出现黄疸、恶心、呕吐、无力等慢性复发性肝炎症状,并迅速发展为伴有肝功能衰竭和门脉高压的肝硬化。威尔逊病至此阶段,铜将蓄积到肝外脏器。

神经系统症状基本上为一种非典型的皮层延髓症状,表现为明显构音障碍,潜在危险的吞咽困难,声音嘶哑,流涎,情绪不稳定和怪癖的"强笑"。其他症状有手足灵活性减慢,锥体束征,帕金森综合征(运动迟缓,强直,姿势和步态异常),震颤或不自主运动(舞蹈手足徐动症,肌张力障碍或肌阵挛罕见)。人格改变很常见(10%～15%的病例在神经系统症状之前出现人格改变),包括基本人格和行为改变(攻击性,反社会行为,抑郁和精神病)。痴呆表现罕见。有时出现抽搐或核上性眼肌麻痹(缓慢的两眼扫视运动,凝视障碍,上睑睁开困难,反复眼肌麻痹,协调功能障碍)。凡有神经系统症状者几乎100%可在角膜缘见到棕黄色的凯泽尔-弗莱舍尔环,不过有时仅存在于单侧角膜,或须用裂隙灯检查方可发现。

诊断可通过血清铜蓝蛋白降低(<200mg/L),血清总铜量下降(<800mg/L),24小时尿铜排泄增多(>100μg/24h),转氨酶升高来确定。也可发现糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿和重碳酸盐尿(范科尼综合征)。肝活检发现肝铜水平增高。CT、MRI扫描中分别显示基底节有低密度或低信号象影。

治疗和展望

主要的治疗目标是减少铜在肝或其他组织内的蓄积。可采用两种不同的方法:(1)应用螯合剂清除体内过量的铜,如D-青霉胺或三乙撑四胺(trientine);(2)用硫化钾、锌盐、tetrathiomolybdate,限制铜在肠道的吸收,或低铜饮食(不食肝脏、可可、巧克力、坚果、蘑菇、贝类)。第一种方法最常用。治疗常可明显有效,可改善肝脏、神经系统症状。偶尔脏器功能可完全康复。凯泽尔-弗莱舍尔环以及CT、MRI扫描中的基底节低密度或低信号象影最终可消失。有病例报道在治疗下可以安全度过妊娠。有些技术如MRI、正离子发射脑断层扫描、体感诱发电位不仅对诊断有帮助,还可了解脑结构的病变范围以及疗效评定。用F-去氧葡萄糖和F-6-含氟多巴的正离子发射脑断层扫描技术,可在CT、MRI扫描中的病损出现之前就显示出局部的代谢障碍,这定将有助于弄清那些临床表现和结构改变有时难以联系的问题。

不过,未来发展的主要源泉有望来自于分子生物学的实验。精确识别与威尔逊病相关的基因(常染色体13的酯酶位点)以及识别该基因的编码蛋白对于进一步了解和治疗该病显然是具有决定性意义的。

参考文献

Grimm G. Prayer L. Oder W. Ferenci P, Madl C, Knoflach P, Schneider B, Imhof H, Gangl A(1991): Comparison of functional and structural brain disturbances in Wilson's disease. *Neurol* 41:272－276

Hawkins RA. Mazziotta JC, Phelps ME(1987): Wilson's disease studied with FDG and positron emission tomography. *Neurol* 37:1707－1710

Patten BM(1988): Wilson's disease. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*., Jankovic J. Tolosa F. eds. Baltimere and Munich: Urban and Schwartzenberg

Walshe JM(1988): Wilson's disease: Yesterday, today,

and tomorrow. *Movement Disorders* 3:10 - 29

Dominique Muller, Joseph A. Ghika
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

面部表情及情绪

达尔文曾在他的一部关于情绪表达的书中写道，面部表情是天生的和进化而得的行为。本世纪以来，许多社会科学家提出，情绪的面部表达是类似于语言的，通过社会生活而习得的，并因文化而异。在过去的25年中，第一批用严谨的方法，关于情绪的面部表达通用性的研究支持达尔文的观点。本条目将介绍支持这一见解的主要部分以及关于情绪表达的行为和生物学方面的新的研究方向。

通用性

关于情绪的面部表达的人文交叉研究包括西方/非西方、有文字/没文字出现等不同人文背景。尽管关于本能的情绪表达的证据有限，但已有一些研究表明，具有不同文化背景的观察者对一些分别描述气愤、厌恶、高兴、恐惧和悲哀的脸部照片都应用相同的情绪名称。表示惊讶的表情能区别于前面几种表情，但在一种文字出现前的文化中与恐惧不能区分。对轻蔑的辨识的通用性，至今还是个有争议的问题。

对大猩猩和人的表情之间的比较，揭示了两者在面部形态上的相似性。这样的不同种系之间的共同性与表情的通用性以及情绪的面部表达的进化观点是一致的。

面部活动处于随意和非随意控制之下，这就使人有可能故意用行为来掩蔽不欲表达的情绪。实验研究表明，在社会中表情运用的规则中的人文上的差异可产生人文特异的面部表情。表达规则中的这样的文化差异可以解释观察到的生物学的通用表达，和文化上特异的情绪性行为。

发育

在生命过程中，情绪的面部表达的出现比研究者们过去所认识到的要更早。两岁幼儿的面部表情已能表达大多数的基本情绪。在发育这个问题上，大多数文献都注重于研究表情出现的年龄，以及是否所有情绪表达都与生俱来或各种表情的出现是否存在精细的发育上的顺序。

在出生后数小时内，婴儿就表现出有模仿表情的能力。新生儿有类似于成人的表示厌恶的表情，微笑则在出生后的数星期后出现，虽然其他一些负面的表情在一个月时出现，生气至少得在4个月时才出现。

3～4个月的婴儿在辨识作业中对不同的面部表情有不同反应，支持表情是自发性的观点。经验性证据提示，将表情作为工具使用的能力出现于4～8个月之间，在这期间婴儿首先学会在不高兴的情况下表示生气；在7个月的时候他们会向母亲表示求助。

测量技术

就其肌肉或解剖学上的变化而言，对面部表情的测量有两种不同方法。其一是，受试者学习辨认一些视觉上不同的面部动作，这些动作可以单独或综合起来解释所有的面部运动。在这样的编码过程中，对情绪的解释基于所显示的动作或动作的组合是否是经验或理论基础上的情绪的指标而定。这种方法的优点在于它的精确性，而且对情绪的推断是在面部动作编码之后。其缺点是工作量大，且对肌肉张力的细微变化不敏感。

另一种方法是面部肌电图，即将表面电极放置于面部的不同区域以测量皮下收缩中的肌肉组织的放电。肌电信号适宜于即时记录，工作量也不大，而且对一些即使令训练有素的眼睛也难以观察到的微小的肌肉运动也敏感。肌电图的一个弊端是高度强加于人的，表面电极的使用令受试者感受到在作面部测量。另一个缺点是面部肌电图记录是在特定区域而并非特定肌肉，而且尚未确知肌电图是否能像基于观察者对可见肌肉动作打分所作的测量那样能辨别出那么多种不同的情绪。

自主表情和非自主表情

脸是不是情绪信息的准确来源，取决于该表情被诱发的前后情景。如果知道自己正在受到观察，那脸上就会有意或无意地露出给没经验的观察者以误导的表情。有不太成熟的证据表明，有些观测者能区分这些类型的信息，但大多数不行。当今的研究正着力于建立一些方法来训练人们将故意的脸部表情和非故意的脸部表情加以区分。

将自主情绪表达和非自主情绪表达进行比较的研究大多着重于愉快微笑和其他多种非愉快微笑（如礼节性微笑，掩饰消极情绪的微笑，还有表示依从的微笑）间的区别。愉快微笑和其他微笑可以根据眼部周围肌肉（眼轮匝肌）收缩的定时情况及出现或消失来区分。就像神经病学家 Duchenne de Boulogne 在上个世纪所指出的，眼轮匝肌仅在愉快

微笑时才活动,而在非愉快微笑时并不活动。多数人并不能随意地令眼轮匝肌收缩;所以,当眼轮匝肌和颧骨周围(牵动嘴角的)肌肉收缩同时出现时,它是大多数人愉快微笑的一种标志。虽然至今已证明微笑是区分自主收缩和非自主收缩的唯一情绪表达的模式,但我们有理由预期,有可能以相似的方式来区别其他情绪的自主表情和非自主表情。

产生情绪反应的随意的面部动作

面部表情被认为是情绪的外周反应系统之一。然而,在过去的8年中,研究者们发现对有些人,面部肌肉的自主收缩能诱发和某种情绪有关的生理反应,以及情绪的主观体验。这个发现已5次得到重复。自主活动的不同模式在几种情绪的表达间有区别。这些模式的不同不仅存在于正面和负面的情绪表达中,同时也存在于各种不同的负面情绪之间——生气、恐惧、悲哀、以及憎恶都有其独特的自主动作规范。面部产生的自主特异性已在非西方文化背景及年龄跨度为20~70岁的受试者中得到重复。有一些新的尚未得到重复的发现显示,统一的情绪表达的自主性表露也产生肌电图活动的独特模式。关于由面部诱导的生理和主观经验反应的内在机制仍有争执,有人认为那是神经传入反馈,也有人认为那是运动皮层和下丘脑区间的直接连接。

表情和生理

关于情绪的自主特异性的大量证据来自于一些对随意面部表情诱发的生理反应的研究(如前所述)。然而,值得注意的是,由随意面部表情所产生的自主模式会在以下情形中增强:一是当这些表情和相关联情绪的统一表达的构型非常相象;二是当受试者述说曾经历过的那种情绪。最近的研究表明,回忆往事而诱发某种情绪时这些活动模式也会出现。这些和情绪有关的模式是否在一定的社会环境中自发产生还有待研究。三项用以区分不同情绪类型的自主性测量应为:心率、皮肤电导和手指温度。负面情绪 (如生气、厌恶、恐惧)和正面情绪(如高兴)间的不同可以通过心率和皮肤电导来确定。心率和手指温度的模式亦可用于区分四种负面情绪之间的不同。长期以来认为所有情绪均以无差异的自主唤醒状态为特征,这种观点见诸于文献但缺乏根据,上述发现对这一观点提出了挑战。

也有关于中枢神经系统活动在不同情绪中有所不同的证据,但至今这方面的证据远逊于自主神经系统活动方面的证据。仅有的得到重复的发现显示,不同情绪下大脑半球中和大脑半球间脑电图存在差异,这些差异可在下述基础上加以区别:(1) 这些情绪是否以正诱发力相对于负诱发力为特征;或者(2)是否以逼近行为相对于撤离的行为倾向为特征。

大脑损伤与面部识别

关于某些类型的大脑损伤和脸部表情产生之间关系的研究尚未有明确的结果。某些病人组在情绪唤起方面存在问题,而且损伤部位又不相同。但是,关于情绪的面部表达的识别方面已有大量文献。右颞叶或顶叶受伤的病人一般在辨识面部刺激上表现很差。神经心理学方面的文献提示,右颞侧顶叶参与和辨认情绪性的面部表达,通常而言,辨识面部表情的能力和辨识脸的能力可能是不同的。

参考文献

Davidson RJ, Ekman P, Aaron CD, Senulis JA, Friesen WV (1990): Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology I. *J Pers Soc Psychol* 58:330 - 341

Ekman P. ed(1982): *Emotion in the Human Face*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press

Etcoff NL(1986): The neuropsychology of emotional expression. In: *Advances in Clinical Neuropsychology*, Goldstein G. Tarter RE. eds. New York: Plenum, pp 127 - 179

Levenson RW, Ekman P, Friesen WV(1990): Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology* 27:363 - 384

Erika L. Rosenberg, Paul Ekman
梁培基 译 杨雄里 校

面容失认

无法识别熟悉的面容称面容失认。这一现象在本世纪初已被注意到,虽然很不常见,但由于面容失认这一奇异的失调现象,提供了研究知觉、学习和复杂的特殊辨认回忆的机会,故已成为研究热点。从临床角度看,面容失认也不失为有意义的病症,且由于对患者的损害性作用,因此,对此病正确的诊断和治疗是非常必要的。面容失认研究一直环绕着知觉在疾病发展过程中对记忆的相对重要性以及面容失认是由于双侧还是单侧损害所致的争论上。

面容失认的神经心理学与神经解剖学的联系

面容失认的认面不能典型症状包括逆行和顺行

两种,即患者不再认识过去熟悉的面容,也不能认识新面容。患者不能识别家庭成员、亲密朋友,最典型的是,甚至不能认识镜中自己的面容。在看到他们面容时,没有熟悉的感觉,对那些熟悉的面容也没有细微的印象,即不能有意识地想象出任何有关触发记忆的信息。面容失认必需与称谓障碍区别开来,后者不是不能识别熟人的面容。从脑损伤病例到正常情况下每日所发生的事例中都有一些面容称谓障碍的例子,但这种情况下,未被叫出名字的面容是熟悉的,而且对其面容的特征也是可正确理解的。而面容失认症是在识别水平发生障碍,因此,患者也表现面容称谓障碍症状。面容失认有以下几种主要类型。

单纯联想型面容失认 这种类型的面容失认,识别损害相对单纯。它仅限于视觉方面,而且发生在正常或接近正常视觉的形成过程中。联想型面容失认与失认的经典概念基本一致,也就是说"一种不具有任何含义的正常知觉"。患者的视觉识别和视觉空间判断等标准的神经心理学测试正常。通过其他形式的识别不受影响,如虽然不能识别其面容,但可以通过声音的识别立即认识他们。甚至在视觉范围内,损害是非常局限的,例如,患者还能通过容貌特征(如发型)、步态或姿势的不同而加以识别。

这种类型的大部分患者还伴有全色盲,一种获得性色觉障碍。这种伴随缺陷是由于形状和颜色的神经传导系统相互邻近,故一种受损则全部损伤。但色觉缺损本身还不能归因于面容识别障碍,因为正常人可以很容易通过黑白色识别面容。另一与面容失认相关的是质地视觉评价的缺失,但这种缺失对面容失认的影响还不清楚。根据左枕叶的损伤部位,患者的阅读能力可受影响,也可不受影响。当损伤同时累及左枕颞区和左室周区(枕角外下后侧白质)时,阅读障碍(失读)与面容失认共存。

单纯联想型面容失认是由于双侧枕颞下侧与视觉相关皮层的损害所致,即18、19细胞组构区下部和37细胞组构区附近一部分。大部分病例是由于大脑后动脉分支闭塞所致的脑梗死引起。头部损伤和脑肿瘤,特别是起源于一侧枕叶通过胼胝体压部扩散至对侧半球的神经胶质瘤,也能引起面容失认。虽然有从距裂下部扩展到上方的单侧或双侧损伤的面容失认,但仅位于距裂上方的高级视觉相关皮层单侧或双侧广泛损伤所致的面容失认,尚未见报道。

感知型面容失认 有明显的视觉感知障碍的认面不能称感知型面容失认。感知型面容失认基本的视觉感知存在障碍,这在对不熟悉的面容的辨认、线性定向的判断以及对图形、图块的智力操作能力等神经心理学测试中得以证实。临床上鉴别联想型与感知型面容失认时,应同时强调感知过程与识别或回忆过程两个方面,它们是一个连续过程的两个部分,在感知过程结束和识别过程开始之间没有明确的界限,甚至联想型的"典型"病例中,也可能存在着细微但相当重要的高水平整合能力的缺陷,这些缺陷还不能用现有的方法进行测定。任何将面容失认归因于感知因素的解释都必须面临这样一个事实,即大部分有视觉感知缺陷的患者,甚至病情严重者,也没有丧失辨认面容的能力。也就是说,用神经心理学方法检测出的视觉感知障碍并不一定引起面容失认。

感知型面容失认通常与右侧枕叶和顶叶的视觉相关皮层的损害有关。似乎损害区包括后视觉相关皮层(18和19区)的上、下方部分,对严重和持续发展的患者,累及到中央和外侧区。大部分患者中,右侧的39和37区部分也受到损害。

遗忘联想型面容失认 这一类型的面容失认患者有正常的视觉感知。遗忘型面容失认的面容识别障碍只是通过多种感觉途径、涉及多种刺激的诸多识别障碍的一部分。因此,无论是看面容还是听相应的声音,都不能触发一种熟悉或已认得的感觉。同其他类型的面容失认一样,识别面容障碍实际上涉及以前见过的面容,包括家庭成员和自己的面容。

遗忘型面容失认与前颞区的两侧损害有关,包括海马系统(内嗅皮层、海马结构及杏仁核)以及大脑皮层细胞组构38、20/21、22区的旁边缘和新皮层区域,然而枕颞叶的后部皮层没有损害。典型的这种面容失认是由单纯疱疹型脑炎或早老性痴呆引起。

发育型面容失认 有些人一直没有获得认知面容的正常能力,他们对本应易于掌握的认知和识别面容能力有终生的缺陷。由于这种缺陷发生在儿童时期,就称之为"发育型"面容失认。目前尚未发现这种类型与神经有关。发育型面容失认尚未被广泛报道和研究,但其发病率可能远远超过预计水平,这是由于患者常想隐瞒他们的缺陷。这种类型可能与其他类型视觉刺激的认知缺失有关,如面容、个体识别等许多类似的例子。发育型面容失认患者为他们的缺陷严重困扰,而且矫正困难。

面容辨认的其他方面

障碍的本质与程度 面容失认的识别损害发生在最低级的分类水平上,即特异面容的识别水平上。

面容失认者在高级分类上的活动是正常的,即有充分能力将面容识别为面容。大部分面容失认者也能识别面部表情和性别,能对面容的年龄作出正确的估计。这些分离明显表明,在特异性水平上的面容识别要求很高,需要大脑对大量相互高度类似的不同样本进行鉴别。

虽然识面不能者应能在基本的客观水平上识别各种视觉实体,如将汽车认作汽车,建筑物认作建筑物,狗认作狗,但他们不能在特异性的低级水平上对之进行识别。因此,如同面容一样,他们不能识别一特别汽车或建筑物的特征。这种识别损害在面容失认中很常见,并强调了这样一个概念,即识面不能的损害核心是不能完全区分个体的视觉刺激。

对熟悉面容的无意识辨认　近来的证据表明,基于自述或语言测试在明显水平上完全丧失了识别熟悉面容的能力的许多面容失认患者,仍能对熟悉面容进行准确、隐蔽或无意识的辨认。例如,面容失认患者对不能识别的熟悉面容产生大的可分辨的皮肤电反应。患者保存的隐蔽性面容识别能力在其他的实验,如反应-时间测定、强迫-选择过程中得以证实。在皮肤电实验中,隐蔽性面容识别甚至在顺行记忆的面容中得到证实,提示大脑在即使没有意识影响的情况下也能继续学习新的视觉信息。

恢复　面容失认患者通常在利用非面容信息来识别周围人时显得非常灵巧,如依赖声音、步态或一个明显的视觉特征。考虑到这一点,在非常需要识别但又很困难的情况下,加上一种明显的标志非常有利。例如在拥挤的社交集会上,患者可以让其配偶戴一顶特殊的帽子或穿特殊的衣服,从而有利于快速而正确的识别。在恢复过程中,这种补偿性措施实行愈早,患者对识面不能的适应就愈好。

未解决的问题

目前尚不清楚为何部分面容失认患者对熟悉的面容保存有隐蔽性识别能力,而其他患者则没有。与其相关的问题是关于隐蔽性识别不同指标间的关系,如皮肤导电反应、反应时间和活动-相关电位是否都归类于同一识别机制?另一个问题是关于面容"视觉模糊"的本质,也就是什么因素导致面容间高度视觉相似性,以及这些因素如何被大脑解码?有关面容失认的神经基础的许多问题尚有待于进一步阐明。最后要提出的是,对发育型面容失认的研究还只是非常初步的。

参考文献

Damasio AR(1985):Disorders of complex visual processing: Agnosias, achromatopsia, Balint's syndrome, and related difficulties of orientation and construction. In: *Principles of Behavioral Neurology*, Mesulam M-M, ed. Philadelphia: FA Davis, pp 259 - 288

Damasio AR, Damasio H, Tranel D(1990): Impairments of visual recognition as clues to the processes of categorization and memory. In: *Signal and Sense: Local and Global Order in Perceptual Maps*, Edelman GM, Gall WE, Cowan WM, eds. New York: Wiley-Liss, pp 451 - 473

Damasio AR. Damasio H, Van Hoesen GW (1982): Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurol* 32:331 - 341

Damasio AR, Tranel D, Damasio H(1990): Face agnosia and the neural substrates of memory. *Ann Rev Neurosci* 13:89 - 109

Sergent J, Poncet M(1990): From covert to overt recognition of faces in a prosopagnosic patient. *Brain* 113:989 - 1004

Sergent J, Villemure JG(1989): Prosopagnosia in a right hemispherectomized patient. *Brain* 112:975 - 995

Tranel D, Damasio AR(1985): Knowledge without awareness: An autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science* 228:1453 - 1454

Tranel D, Damasio AR, Damasio H(1988): Intact recognition of facial expression, gender, and age in patients with impaired recognition of face identity. *Neurol* 38:690 - 696

Daniel Tranel, Antonio R. Damasio
蒋春雷　译　路长林　校

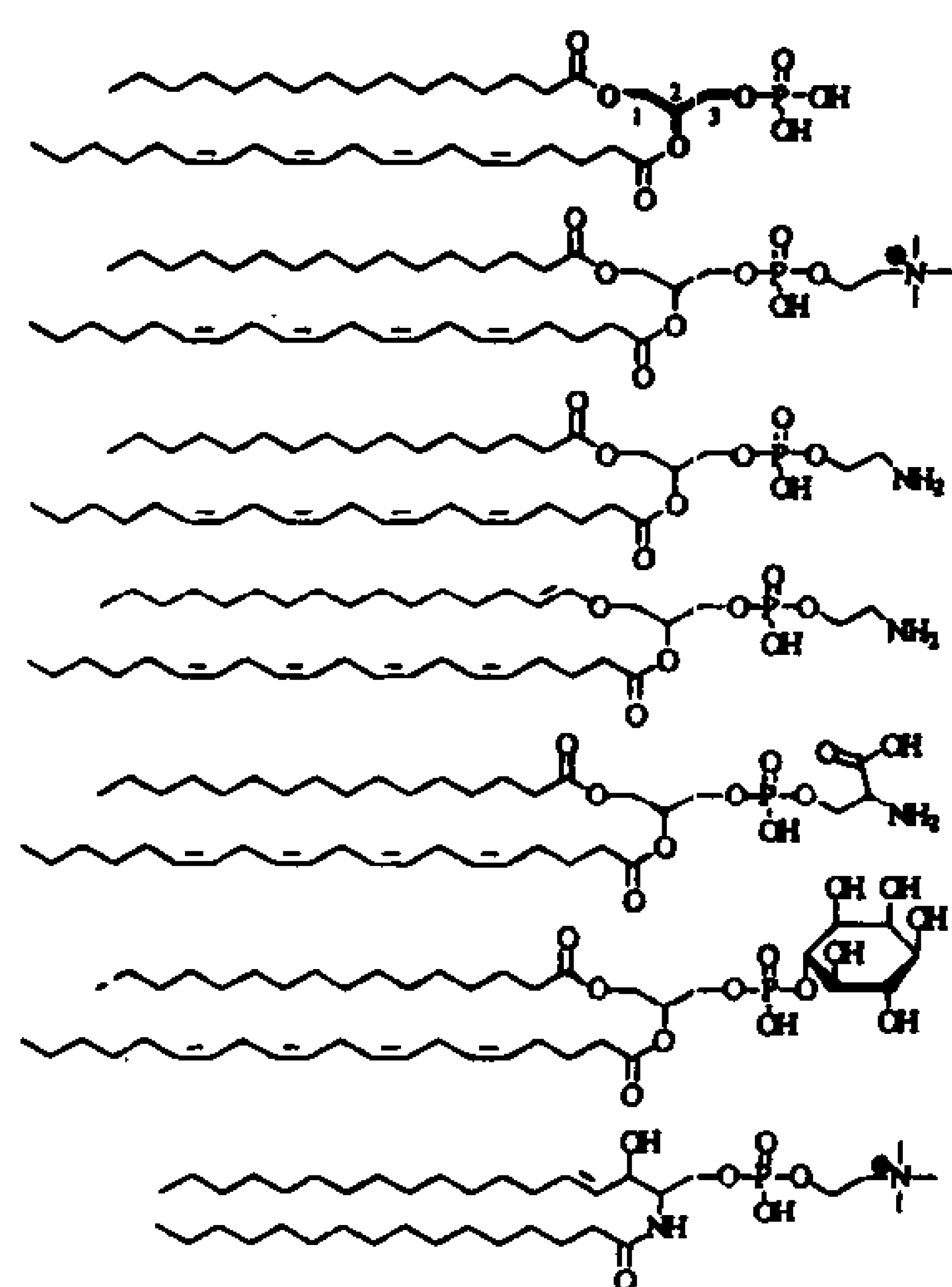
神经元中由磷脂分解物实现的信号转导

与其他细胞的一样,神经元的细胞膜是由磷脂分子形成双层,且由非共价键维系在一起的阵列而形成。根据其化学结构(图 1),磷脂可分类为含有α-甘油作为基架的甘油磷脂和含有鞘氨醇的鞘氨醇磷脂。

甘油磷脂在 *sn*-1 和 *sn*-2 的位置各带有一个脂肪酸(FA),在 *sn*-3 的位置带一磷酸基。这一核心结构称为磷脂酸(PA)。磷酸基团可被酯化成许多

种不同的主基团从而形成不同的磷脂。含有主基团为胆碱、乙醇胺、丝氨酸和肌酸的分别称为磷酯酰胆碱(PC)、磷酯酰乙醇胺(PE)、磷酯酰丝氨酸(PS)和肌醇磷脂(PI)。当存在于磷脂分子的 *sn*-1 位置的是醛或醇而非脂肪酸时，所得到的化合物称为烯基(缩醛磷脂)或烷磷脂。在脑中，乙醇胺缩醛磷脂的含量与 PE 一样丰富。鞘氨醇磷脂的基本结构单元称为神经酰胺，是由脂肪酸加到鞘氨醇(一个长链脂肪族氨)的氨基上形成的。磷酯酰胆碱基团加到神经酰胺的末端羟基上形成鞘氨醇磷脂鞘磷脂，它与 PC 相似，均含有两条长的碳链和一个磷酯酰胆碱基团(图 1)。

PC 和 PE 是脑中最丰富的磷脂，且是神经细胞膜最重要的结构成分。其他的那些磷脂和鞘氨酸脂占总的膜磷脂含量的较小一部分。当原生质膜受体被神经递质、激素或生长因子激活时(表 1)，特异的磷脂酶(磷脂水解酶)就被激活，结果是生成分解产物。这些分解产物或者本身就是信号转导分子(即它们激活或者抑制靶分子的活性)，或者被特异的酶转换成信号转导分子。按传统的概念，信号转导作用归于一些小的磷脂组分，特别是 PI 的衍生物。可是，最近人们知道 PC、PE 和 SM 也能被代谢形成具生物活性的分子，而 PS 作为多种两性分子酶(那些其活性需要细胞膜存在的酶)的激活剂起着重要作用。大多数关于磷脂分解产物参与信号转导的最新知识来自对非神经元组织的研究，单就神经系统的研究还没有足够的数据能得出一般的概念。这里所回顾的资料来自对许多种细胞的研究；至今的经验还表明，在神经系统中得到的现象相似，只要有可能，对可用于神经元的信息将特别提到。



化合物	大鼠中含量 (μmol/g 湿重)
磷脂酸	1.3
卵磷脂	25.0
磷脂酰乙醇胺	10.7
缩醛磷脂	13.0
磷脂酰丝氨酸	8.5
磷脂酰肌醇	2.3
鞘磷脂	3.7

图 1 主要的脑磷脂的结构及其在成年大鼠脑中的含量。用 1-棕榈酸基-2-花生四烯酸基-磷脂酸作例子，其甘油骨架以粗线显示。

磷脂的分解产物可分为两大群：扩散至细胞质中的水溶性物质和滞附在膜上的脂溶性物质。这些化合物的明显特征将在下面综述。

肌醇-1,4,5-三磷酸(IP_3)

与磷酯酰肌醇特异的磷脂酶 C(PLC)的活化相关联的受体激活引起肌醇磷脂的水解，包括肌醇磷脂-4,5-二磷酸、信号转导分子肌醇-1,4,5-三磷酸(IP_3)及 1,2-二酰基甘油(DAG)的生成(图 2)。PLC 酶家族的三个成员已从脑中纯化，并定名为 PLC-β_1，PLC-γ_1，和 PLC-δ_1。这些酶是三个不同基因的产物，其最佳活性均需要钙的存在。大部分的神经递质和激素受体通过首先激活一个 GTP 结合的杂合三聚体蛋白(G 蛋白)来激发 PLC 的活性，G 蛋白将激活信号从受体传递至酶上。PLC-β_1 同工酶被 G_q 类 G 蛋白的 α 亚基激活。PLC-γ_1 的活化不需要 G 蛋白介于其中但通过酶对酪氨酸残基的直接磷酸化(如应用有色氨酸激酶活性的 PDGF 受体)而增高。虽然知道 IP_3 可提高胞内钙已有一段时间，但这一过程的机制只是到最近才弄清楚。我们现在知道，IP_3 由 PLC 产生，扩散入细胞质内，与内质网(ER)

上的受体结合。IP_3 受体起初是从小脑的浦肯野细胞纯化的，它含有一个内在的钙通道，在 IP_3 结合时开放，并释放储存于 ER 中的 Ca^{2+}。这是一个具有八个假定的跨膜区的膜蛋白。在不同的组织中存在几种通过共同基因不同的剪切而产生的 IP_3 受体。受体可经几个激酶磷酸化，这些激酶中包括蛋白激酶 C(PKC)。通过 cAMP 依赖的蛋白激酶的磷酸化使受体对 IP_3 的反应降低。IP_3 引起的胞质 Ca^{2+} 浓度升高导致一些 Ca^{2+} 依赖的过程的激活(如酶激活或神经递质释放)。胞内钙水平时空上的改变的特征是：在细胞质中呈振荡或波动式传播，它也可以由 IP_3 来介导。钙离子涨落频率的改变(及随之而来的钙依赖过程的改变)可能为从一个细胞到另一个细胞的信号编码和传递提供了另一种机制。

IP_3 信号以特殊磷酸酶催化水解磷酸酯键而告终。途径如下：肌醇-1,4,5-三磷酸→肌醇-1,4-二磷酸→肌醇。后两个步骤为锂离子所抑制，其浓度与在临床上用于治疗躁狂抑郁症时相当。这些观察结果导致了一种假设，即 Li^+ 的治疗效应是由于它能够干扰 IP_3 介导的信号转导。IP_3 失活的另一途径是由 1,4,5-IP_3-3 激酶催化的磷酸化反应，它产生 1,3,4,5-IP_4(IP_4)。从大鼠脑内得到的这一酶的纯化制品可被 Ca^{2+}/钙调蛋白激活。这样，IP_3 引起的 Ca^{2+} 从胞内钙库的释放可能激活 1,4,5-IP_3-3 激酶，引起 IP_3 的消失，及 Ca^{2+} 进一步释放的减少。所形成的 IP_4 可能也调制离子通道的功能。

IP_3 通过膜磷脂水解的生成提供了一种方式，借助于此细胞能将到来的刺激转译成一系列在时间和空间上都变化的反应，大大提高了能传递的信息的复杂性。

1,2-*sn*-二酰基甘油

DAG(PLC 的另一个产物)滞留于细胞膜上(图 2)。不像唯一功能只是作为第二信使的 IP_3，DAG 既是一个信使分子，又是一个脂类代谢的中间产物。它的信号转递作用可能是基于其亚细胞的定位，DAG 的主要靶位是一个调节酶 PKC，它在特定的丝氨酸和苏氨酸残基上使蛋白质底物磷酸化。PKC 的几个同工酶已从脑内分离，和(或)为克隆所鉴定。这些 PKC 被定为 α、β-I、β-II 和 γ(所有这些均含有 Ca^{2+}-结合域，且依赖于 Ca^{2+})，以及 δ、ε、ξ 和 η (L)(这些为 Ca^{2+} 不依赖的)。无活性的 PKC 存在于细胞质内并通过与膜磷脂吸附转变成有活性的形式。PS 为存在于质膜上的酸性的磷脂，是一个必需但非充分的辅因子。由 PLC 引起的 DAG 的短暂产

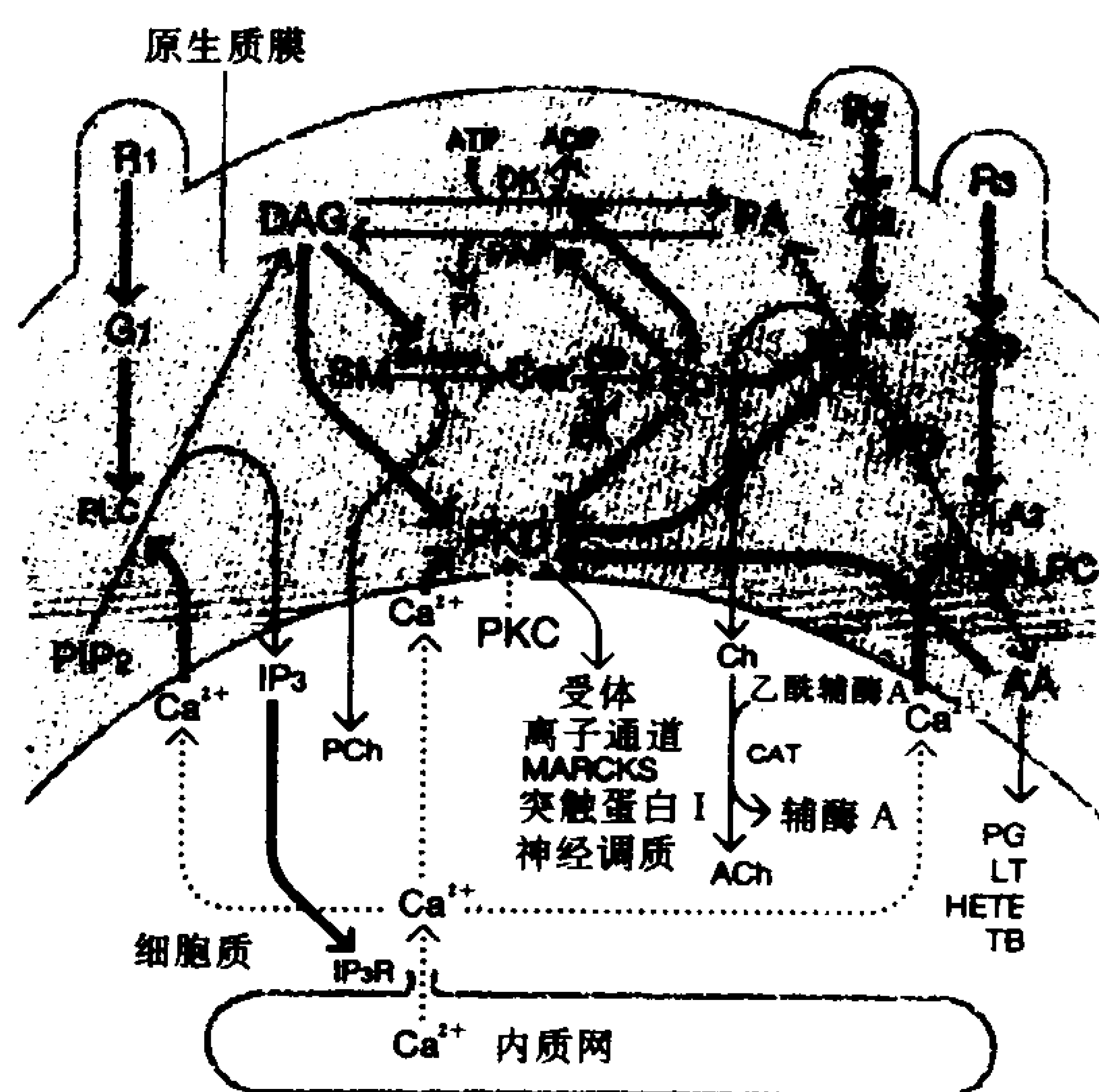


图 2　磷脂和跨膜信号的转导。磷脂降解产物作为信使分子已在文中详述。此模式图仅显示系统的关键特征。黑的实线表示酶催化反应，粗实线表示激活，而粗虚线表示抑制(如 DAG 激活，SP 抑制 PKC)。点线代表易位。PKC 底物通过一些黑的箭头提示。化合物的缩写名称是：AA，花生四烯酸；ACh，乙酰胆碱；Cer，神经酰胺；Ch，胆碱；DAG，二酰基甘油；FA，脂肪酸；HETE，羟基花生四烯酸；IP_3，肌醇-1,4,5-三磷酸；LPC，溶血磷脂酰胆碱；LT，白三烯；PA，磷脂酸；PC，磷脂酰胆碱；PCh，磷酸胆碱；PG，前列腺素；PIP_2，磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸；SM，鞘磷脂；Sp，鞘氨醇；TB，凝血恶烷。大分子的缩写是：CAT，胆碱乙酰转运酶；CD，神经酰胺酶；G，G 蛋白；PAP，磷脂酸水解酶；PKC，蛋白激酶 C；PLA_2，磷脂酶 A_2；PLC，磷脂酶 C；PLD，磷脂酶 D；DK，DAG 激酶；R，受体；SMase，鞘磷脂酶。

生引致了在质膜的细胞质面一个由 PKC、DAG、PS 组成的复合体的形成(图 2)。在这些条件下，Ca^{2+} 依赖的 PKC 同工酶显示对这一离子亲和性的升高，并形成一种活化的构象，允许特殊的底物蛋白质磷酸化。通过磷酸化，这些底物的生化性质发生了改变，导致一系列细胞反应。已经显示，PKC 参与调节若干神经元功能，包括调节离子通道活性、神经递质释放以及神经元的可塑性。在海马，PKC 可能参与长时程增强(LTP)的调节。这一现象指的是在预先被刺激的神经元观察到的长时程变化，被认为是记忆过程的一个模型。因此，认识 LTP 的机制引起巨大的兴趣。海马中存在几个 PKC 的同工酶，PKC 在穿孔通路的高频激活时从细胞质转位至膜上。LTP 的某些特征能在海马神经元中用佛波酯(仿

DAG)对PKC的药理性激活而引起,PKC抑制剂可减小LTP。对脑中那些可能最终与PKC生理性激活有关的PKC蛋白底物的鉴定仍在继续之中。PKC对神经调节蛋白(一种在生长锥和神经末梢内含量丰富的蛋白质,也称为GAP-43, B50, F1和p57)和neurogranin的磷酸化(这两种蛋白质都与钙调蛋白结合),可能在调制突触活动和可塑性(包括神经递质的释放和LTP)中起重要的作用。另一群在神经元和神经胶质细胞中含量丰富且被PKC磷酸化的蛋白质,称为MARCKS(十四酸化的、高丙氨酸的C-激酶底物)。这类蛋白质的生理作用尚不清楚,但其中一些可能参与神经递质释放。PKC也磷酸化并调制脑内钠通道的电导。突触蛋白-1是一个丰富的伴随突触小泡存在的蛋白质,也是几种蛋白激酶包括PKC磷酸化的底物。它在调节神经递质释放中的功能由这些磷酸化反应所控制。大批的PKC靶分子参与突触传递,为PKC在突触活动的长时程调制中起着重要作用这么一种假设提供了支持。然而,神经传递的调制一定是一个可逆过程,且存在数个机制抑制PKC的活动。最近的观察表明,突触蛋白-1的胞质型有DAG激酶活性(即把DAG转化为PA),这为这一蛋白质可能参与结束DAG信号提供了证据。但是,由于PA有其本身的生物效应,有可能是PA的合成而不是DAG的分解才是在生理学上相关的。另有两种清除DAG的途径:(1)为DAG酯酶水解成一酰基甘油(MAG)和一个脂肪酸及(2)转化成磷脂。在DAG的代谢产物中,PA和MAG都不激活PKC;但大脑PKC的γ同工酶可被不饱和脂肪酸激活,α和β同工酶则被脂肪酸和DAG以协同作用的形式激活(图2)。

脂肪酸

大部分的神经元脂肪酸以酯化的形式存在,作为膜磷脂的组分。游离的脂肪酸在神经元中浓度通常较低,但可因磷脂酶A_2(PLA_2)和溶血磷脂酶相继作用从所有各类磷脂中释放。PLA_2的活性通过G蛋白偶联的机制由某些受体激活(表1)。在视网膜光感受器细胞中,转换过程已被证明是G蛋白介导的光对PLA_2的激活。受体介导的脂肪酸释放过程常常是Ca^{2+}依赖的,提示PLA_2催化这一过程需要Ca^{2+}。由PLA_2释放的最重要的FA是花生四烯酸(AA)(图2)。AA可能起信号分子的作用,调节离子通道通透性,并在无DAG时激活PKC的同工酶。AA的后一特性与其他不饱和脂肪酸相同。AA也可由环氧合酶氧化成为前列腺素和凝血恶烷,被脂肪氧合酶氧化成为羟基花生四烯酸(HETEs)和白三烯。这两种酶均存在于脑中。前列腺素、凝血恶烷和白三烯在特定受体激活时产生,以自分泌或协同分泌的方式作用在其自身的受体上,并且有时候,产生有关磷脂降解的信号(表1)。脑内主要的前列腺素PGD_2和PGE_2可能参与睡眠的调节。HETE已发现在海兔神经元和心肌中调节离子通道的电导。

表1 与磷脂酶激活有关的受体或配体

受体/配体	PLC	PLD	PLA_2
肾上腺素能(α)	+	+	+
血管紧张肽	+	+	
ATP(嘌呤能$\beta_{2\gamma}$)	+	+	
蛙皮素	+	+	+
缓激肽	+	+	
缩胆囊肽	+	+	
内皮素	+		
表皮生长因子(EGF)	+	+	
兴奋性氨基酸(代谢亲和型)	+		+
fMLP	+	+	+
组胺(H_1)	+		
白细胞介素-1			+
白质三烯(LTB4, LTD4)	+		
光(视杆中视紫质)	+		+
毒蕈碱型(ml, m3, m5)	+	+	+
神经肽Y	+		
神经紧张素	+		
PAF	+		+
PDGF	+	+	
前列腺素(EP_1, EP_3, FP)	+		
5-羟色胺(5-HT_{1c}, 5-HT_2)	+		+
凝血酶	+	+	+
凝血恶烷	+		
促甲状腺素释放激素(TRH)	+		
速激肽(P物质,神经激肽)	+		
后叶加压素	+	+	

EGF:表皮生长因子;fMLP,甲酰基甲硫氨基亮氨基苯丙氨基趋化肽;PAF,血小板激活因子;PDGF,血小板衍生生长因子;TRH,促甲状腺素释放激素。受体亚基的命名放在圆括号中。

在某些病理情况下,如低氧或癫痫发作时,脑中

游离的脂肪酸浓度快速升高,这可能是由于 PLA_2 的激活。

磷脂酸

少量磷脂酸(PA)作为组分存在于膜中。此外,受体介导的 PA 的形成在磷脂酶 D(PLD)催化的 PC 水解时发生(PE 水解时也发生,但要更低;表 1)。这个反应的另一产物胆碱,可转化成神经递质乙酰胆碱(Ach)。胆碱能突触上烟碱受体的激活通过激活磷脂酶 D 引起胆碱从 PC 释放,并可能因此为乙酰胆碱的合成提供胆碱。PLD 受体相联系的激活系由 G 蛋白和(或)PKC 的激活介导。这样,在许多种细胞中,信号转导包括 PLC、PKC 和 PLD 的同步激活(图 2)。虽然受体介导的 PLD 激活已在许多种细胞(包括神经细胞系和突触体)中观察到,但对其生物功能还知之甚少。外源的 PA(以及溶血磷脂酸)激发 Ca^{2+} 内流,升高胞内 pH,且在某些细胞内促进有丝分裂。在体外,PA 已显示刺激 PLC 的活性,抑制 ras 蛋白的 GTP 酶活性(ras 蛋白是 *ras* 原癌基因的产物,参与许多种细胞调节过程)。可是还不清楚,原位(*in situ*)由 PLD 作用形成的 PA 是否具有相似的功能。PA 可在 PA 磷酸水解酶作用下很快水解成 DAG(图 2)。在大多数细胞中,DAG 积累呈双相时间进程。初始的快速相是由于 PLC 对磷酯酰肌醇的水解,而慢持续相则是由于 PLD 和 PA 磷酸水解酶协同作用,由 PC 产生 DAG。大部分在受体激活后 DAG 的积累都是由这一过程(或由 PLC 所介导的 PC 降解)而来,而并非由于 PLC 对 PI 的水解。这样,DAG 可能是由受体介导 PLC 激活而产生的最后的第二信使。

神经鞘脂(SM)

SM 是几乎完全存在于原生质膜上的神经鞘磷脂。受体介导的 SM 水解虽然只有很少几例,但 SM 裂解产物的药理作用却十分显著。特别是目前的研究集中于神经酰胺的性质(它能由鞘磷脂酶的作用而产生)和特征以及鞘氨醇上(它可用神经酰胺酶从神经酰胺转化而来)。鞘氨醇的形成被 DAG 增强,后者激活鞘磷脂酶。体外的鞘氨醇是 PKC 和 PA 磷酸水解酶的抑制剂,是 DAG 激酶的激活剂。这样,鞘氨醇的产生可能参与结束 PKC 介导的信号转导。这一过程通过直接抑制 PKC,阻止 DAG 从 PA 产生,刺激 DAG 形成 PA 来完成(图 2)。鞘氨醇的其他作用包括抑制 Ca^{2+}/钙调蛋白依赖的酶,抑制脑 Na^+-K^+-ATP 酶,激活 PLD(因而产生 PA)和刺激 EGF 受体酪氨酸激酶的活性。后一特征神经酰胺也同样具备。最近的研究提示,鞘氨醇和神经酰胺激活一个新的蛋白激酶,它磷酸化靶蛋白质上特定的苏氨酸残基。因而,神经酰胺可能是一个与 DAG 相似的第二信使,这就是说,它由磷脂去除一个主要基因形成,并且激活一个蛋白激酶。

鞘氨醇的许多作用可由一类被称为阳离子两性载体的药理学物质模拟。这群化合物包括在脑内有活性的药物,如三环抗抑郁药、安定药(酚噻嗪)和心得安。曾经假设,这些药物的一部分作用可能是由于干扰鞘氨醇介导的信号转导。

有几种遗传疾病,通常归称为神经鞘脂沉积病,受其影响的个体表现为缺乏鞘磷脂降解酶的活性。在 Niemann-Pick 病中,发生于溶酶体鞘磷脂酶上的突变导致 SM 积累。在 Farber 脂肪肉芽肿瘤中,缺乏神经酰胺酶;在 G_{M2} 神经节苷脂沉积症(Tay-Sachs 病)中,β-氨基己糖苷脂酶的 α 亚基上发生了突变;而缺乏糖脑苷脂酶和半乳糖神经酰胺脂酶则分别是 Gaucher 病和球样细胞性脑白质营养不良(Krabbe 病)的特征。虽然对这些疾病中细胞变性的病理生理学机制还知之甚少,有一个假设提出了这样的推断,即它们可能涉及异常神经鞘脂介导信号转导或溶血神经鞘脂的直接毒性作用。后一种观点得到了实验的支持,这些证据显示,鞘氨醇和溶血神经鞘脂对一些培养的细胞均有细胞毒性。

血小板激活因子(PAF)

PAF(1-*O*-烷基-2-酰基-*sn*-甘油-3-磷脂酰胆碱)是一种磷脂,其特征是在甘油支架的 *sn*-1 位置上有一酯化醇(通常是已醇酯),以及在 *sn*-2 部位有一个乙酸盐残基。*sn*-1 位的醚键和乙酸盐基对于维持这一化合物高效的生理活性均是很重要的。当配体结合激活细胞时,PAF 通过两个步骤的途径合成,首先 PLA_2 将乙酰胆碱磷脂转化成有关的溶血中间物(溶血-PAF),随即在 *sn*-2 位置加上一个乙酸盐基团。受体介导的 PAF 合成需要钙,且由 G 蛋白介导。PAF 经这一途径的合成在人体多形核白细胞中可通过暴露于补体覆盖的酵母多糖颗粒、钙离子载体或者佛波酯而得到激活;而在内皮细胞中,则被凝血酶、缓激肽和 ATP 所激活。PAF 也可重新通过一集中应用胞嘧啶二磷脂酰胆碱的途径而合成。

PAF 的生理作用是通过存在于许多种不同种细胞上的特殊受体来实现的。PAF 的作用包括 PI-特异性 PLC 的激活,以及从磷脂中释放 FA(可能通过 PLA_2 的激活)。这些作用转而引起活性代谢产物 DAG、IP_3 和 AA 的生成,以及嗣后钙的动员和 PKC 的激活。AA 代谢成为类花生酸(通过环氧化酶和脂肪氧合酶)则代表了 PAF 活动的另一个后果。虽然

对脑中 PAF 的作用还知道得相当少,但高亲和力的结合位点在胞内和胞外都已显示,且有证据表明 PA 与脑对局部缺血和电惊厥休克的反应有关。

糖基磷脂酰肌醇(GPI)

最近已有证据表明,GPI 是一个新的第二信使——肌醇磷酸多糖(IPG)的前体,它是在对神经生长因子(NGF)、胰岛素和白细胞介素-2 受体结合反应时产生的。这一分子的 PI 部分包括两个饱和脂肪酸,而且有一个糖苷键通过葡萄糖胺将肌醇连接到多糖上。多糖的精细结构还不知道。刺激一个适当受体(如低亲和性 NGF 受体)引起特定 PLC 的激活,并产生 IPG 和 DAG。由于 NGF 的有些活性可被 IPG 模仿,且这一化合物的免疫沉淀可以抑制 NGF 的作用,有人推测,IPG 可能是 NGF 作用中的第二信使,系由其低亲和性受体介导。

总结

磷脂存在于细胞膜中紧靠受体分子的部位。进化过程利用了这一密切关系把磷脂酶置于受体和 G 蛋白附近,并利用磷脂的降解产物作为信使分子。刺激受体分子激活邻近的磷脂酶,产生的第二信使分子放大原先的信号,即一个简单的配体结合的受体可激活一个以上的磷脂酶分子,后者转而可以水解多个磷脂分子(图 2)。为使信号具有生物学意义,磷脂分解产物必须有条不紊地激活许多效应器系统。重要的是,一个信使的形成调节另一个的水平。例如:PLC 的激活产生 DAG 和 IP_3,导致细胞质 Ca^{2+} 浓度的升高及 PKC 的激活;PKC 转而激活 PLD,产生 PA;PA 随之可能降解为 DAG,进一步增大 PKC 的活性。可是 DAG 也激活鞘磷脂酶,后者水解 SM,最后产生鞘氨醇。鞘氨醇通过抑制 PKC 和 PA 的磷酸水解酶,激活 DAG 激酶,协助将整个系统回复到基础状态。后两个效应会降低 DAG 水平并因之降低 PKC 的活性(图 2)。这些结论来自用磷脂裂解产物对神经信号转导中单个组分的研究。但是,单一类型的受体可激活几类磷脂酶,其中每一类均可能再被另外的几种受体激活。在这样一个信号转导途径之间串行的情况下,神经元是如何以一种特异而有意义的方式对一特定的输入作出反应还有待确定。此外,神经元是如何分辨磷脂代谢产物库和其裂解产物的也不清楚。这些过程参与细胞膜从那些作为信号产生的分子的维持和重组。

参考文献

Axelrod J (1990): Receptor-mediated activation of phospholipase A_2 and arachidonic acid release in signal transduction. *Biochem Soc Trans* 18:503 - 508

Berridge MJ (1989): Inositol trisphosphate, calcium, lithium, and cell signaling. *JAMA* 262:1834 - 1841

Billah MM, Anthes JC(1990): The regulation and cellular functions of phosphatidylchiline hydrolysis. *Biochem J* 169(suppl):173 - 183

Dennis EA, Rhee SG, Billah MM, Hannun YA(1991): Role of phospholipases in generating lipid second messengers in signal transduction. *FASEB J* 5:2068 - 2077

Hannun YA, Bell RM (1989): Function of sphingolipids and sphingolipid breakdown products in cellular regulation. Science 243:500 - 507

Nishizula Y (1989): The family of protein kinase C for signal transduction. *JAMA* 262:1826 - 1833

Piomelli D, Greengard P(1990): Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *TIPS* 11:367 - 373

Prescott SM, Zimmermann GA, Melntyre TM(1990): Platelet activating factor. *J Biol Chem* 265?:17381 - 17384

Jan Krzysztof Blusztajn, Barbara E. Slack

陆丽芳 译 杨雄里 校

神经系统内的多胺

多胺,指亚精胺、精胺,与它们的前体腐胺一样是多聚阳离子物(图 1)。长久以来被认为在发育或再生组织中起着很重要的作用。尽管它们产生生理功能的潜在确切机制还不完全清楚,但一般认为多胺以类似于钙离子的方式起作用,如刺激多种酶的活性(蛋白激酶、磷酸酶等);与膜或其他结构成分中的带负电分子相互作用;稳定并保护核酸。尽管知道神经系统内存在多胺已有很长时间,但只是认为多胺在神经发育中起着很重要的作用,而在成人脑中它们的大多数功能还不知道。最近的一些发现重新唤起了神经科学家研究多胺在神经系统内的作用的兴趣:(1) 多胺合成在多种病理状况下很快被激活;(2) 在 NMDA 受体上存在多胺的作用位点,并能调节该受体的功能。在这里,我们将首先综述把多胺与脑发育联系起来的依据,然后讨论在脑病理学中多胺的可能作用及这些发现在临床病理学中的应用。

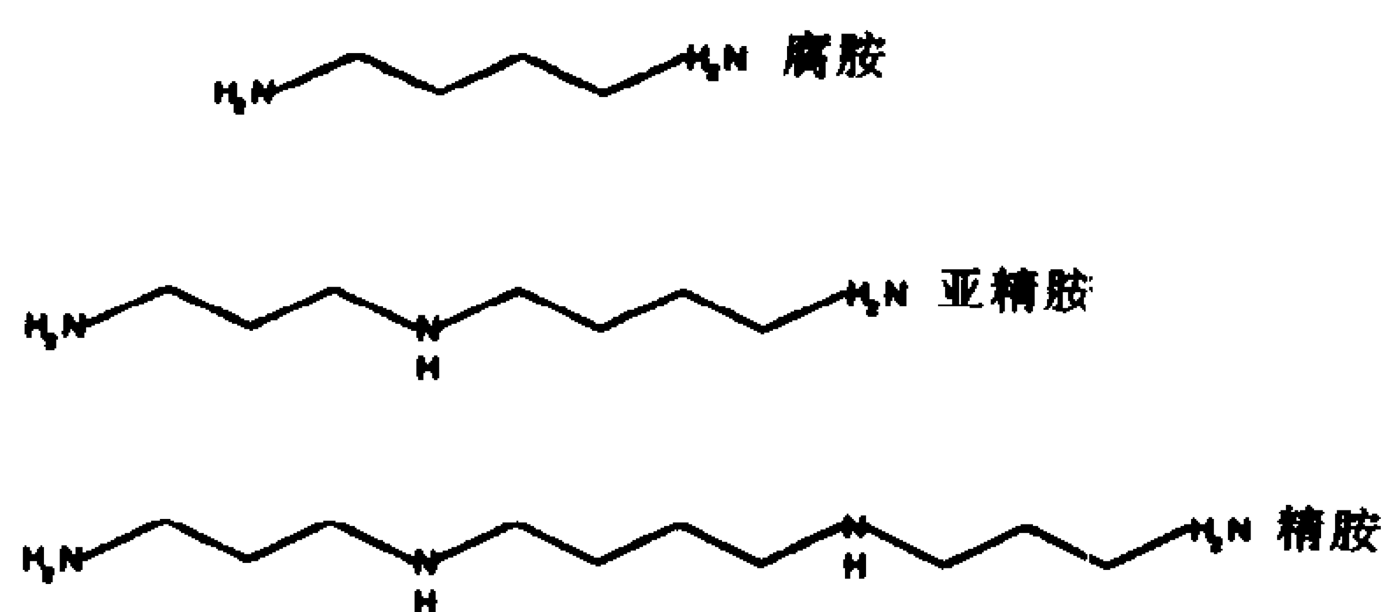


图 1 多胺包括腐胺、亚精胺及精胺的结构。

多胺与脑发育

已有多篇文章涉及多胺在脑发育中的作用。本文仅把一般性结论作一简短综述。与在生长组织内多胺的普通作用相一致，鸟氨酸脱羧酶(ODC)即多胺合成限速酶的活性及多胺在脑内的水平在发育早期阶段是高的，此后逐渐降低到成人脑内这样的低水平。脑的不同部位显示与其不同发育类型相应的 ODC 发育途径。ODC 的不可逆抑制剂，二氟甲基鸟氨酸(DFMO)的使用为揭示多胺的潜在作用提供了另一个方法，发现多胺不仅在细胞增殖，而且还在细胞移动、成熟突触联系的建立方面起作用。正如所预想的，出生前用 DFMO 处理产生长时间皮层结构的改变，但不涉及小脑。而出生后 DFMO 处理主要影响小脑。此外，其他某些细胞群也在 DFMO 处理后选择性受损，如背侧蜗状核的颗粒细胞。在儿茶酚胺能神经元则观察到另外一种改变。然而，需要强调的是，尽管用 DFMO 作很长时间处理，脑内亚精胺水平没有显著降低。与存在从一种多胺转变成另外一种多胺的互变路径一样，这一般归因于亚精胺的缓慢转换率。除了这些由 DFMO 处理方法所揭示的作用外，多胺还可能在更细致的发育事件中起作用。

多胺与脑病理学

与一系列处理(如切断轴突、强直性电兴奋刺激、缺血及低血糖)有关的神经元病理改变中都存在快速、短暂的 ODC 基因转录，酶活性增强及腐胺水平的长时间增高。这些激发性处理所产生的病理后果与多胺代谢及功能改变之间的关系假说有两种：(1) 多胺是"再生恢复序列"中的一部分，促进神经元存活或促使神经元从应激性损害中恢复过来；(2) 多胺参与了病理反应的进行。第一种观点受到下列依据支持：阻抑 ODC 妨碍断轴突周围神经元的再生；外周注射多胺类混合物促使神经元存活可免于发育阶段性或短暂缺血所造成的死亡；最后，多胺能降低线粒体缓冲线粒体外钙的调定点，从而刺激神经元发挥克服毒性钙负荷的能力。另一方面，一系列证据表明多胺作为神经病理的促进因素另有作用。首先，腐胺水平是反映伴随缺血及兴奋毒所致强直性刺激产生的神经病变的很好指标。最近发现多胺能调制 NMDA 受体功能，类似多胺作用位点颉颃剂这样的药物能阻止缺血所致的细胞死亡。多胺也能促进对细胞骨架蛋白的钙依赖性溶蛋白作用。在海马及梨状皮层，海人藻酸所致强直刺激造成的原位钙激活中性蛋白酶活性改变与腐胺水平的改变相关明显。多胺的"杀手作用"被认为是基于多胺互变路径的存在。一系列毒性刺激能很快诱导精胺或亚精胺转乙酰基酶(SAT)活性，后者使多胺乙酰化。反过来，乙酰化的多胺衍生物能在一种多胺氧化酶作用下氧化再生成亚精胺或腐胺。此过程也产生过氧化氢，这种物质则与多种状况下的细胞损伤有关。以上一系列过程被认为是介导胚胎细胞顺序性死亡及缺血性神经元死亡的潜在机制。最后，腐胺显示有调节钙流动及递质释放作用，这可进一步说明多胺潜在的致死性效应。别的损害效应被认为是由于多胺干扰血脑屏障的结果。很显然，需做更多工作来明确多胺代谢改变究竟是有益的还是致死性的，搞清楚在受损伤或攻击后涉及多胺效应的细胞功能(图 2)。

多胺在临床病理学中的应用

临床上对多胺感兴趣是由于知道多胺与细胞分化、加速生长有关。肿瘤组织以高水平多胺为特征。红细胞及脑脊液多胺水平与某些脑肿瘤(成神经管母细胞瘤及其他恶性胶质瘤)活动呈正相关。由于多胺对培养肿瘤细胞的存活是必要的，促使临床上试用 ODC 抑制剂，例如用 DFMO 来治疗 CNS 肿瘤。有限的治疗效果被认为是由于多胺互变路径的存在。最近发现，ODC 抑制剂联合多胺氧化酶抑制剂及去除了多胺的饮食能抑制胃肠道恶性细胞的繁殖，这使应用这样的方法成功治疗脑肿瘤重新产生了希望。尽管在多种生物液(血液、尿液及脑脊液)中检测多胺及其代谢产物的方法已被应用于监视多种肿瘤的活动状况，但类似方法还没被用来检查神经变性疾病。

结语

尽管有关对多胺在 CNS 中的作用的了解取得了显著进展，但很明显，需做更多工作来回答许多重要问题：(1) 多胺是否存在于不同亚细胞成分，起有不同功能？(2) 多胺在出生前、后发育过程中的确切功能是什么？(3) 与脑损伤有关的多胺的功能是什么？(4) 在预防及治疗多种脑肿瘤或脑病变时，不同多胺代谢抑制剂的效应是什么？

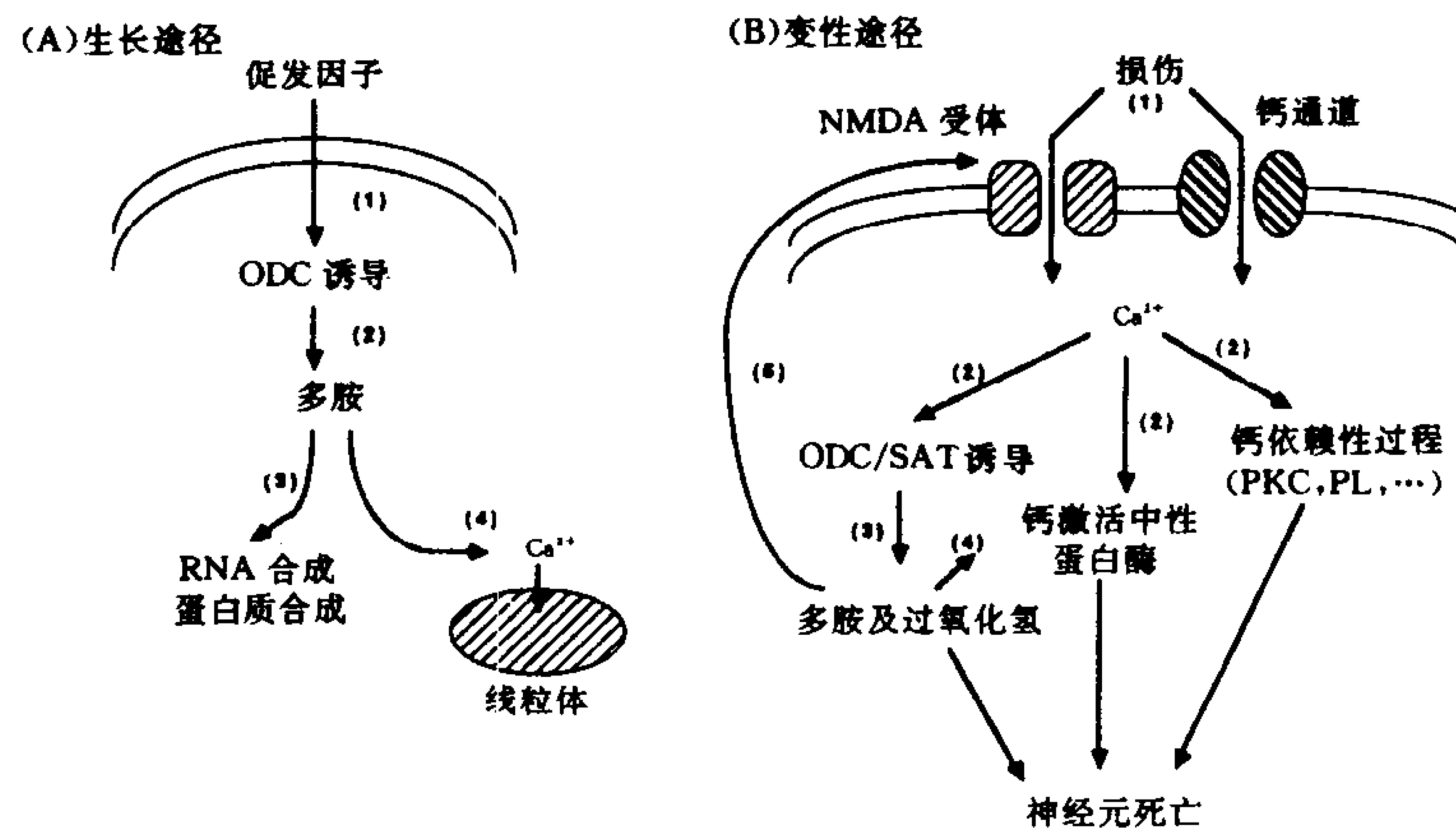


图2 多胺与神经生长及损害关联的机制。(A) (1) 由生长因子或其他信使诱导 ODC;(2) 刺激多胺合成;(3) 刺激 RNA 及蛋白质合成;(4) 刺激线粒体外钙入内,以免毒性钙负荷。(B) (1) 损伤促使钙通过 NMDA 受体及其他钙通道内流;(2) 钙激活多个钙依赖性过程;(3) 诱导 ODC/SAT,增加多胺合成及产生过氧化氢;(4) 多胺增强钙激活中性蛋白酶活性;(5) 多胺调制 NMDA 受体。

参考文献

Coffino P. Poznanski A(1991): Killer polyamines? *J Cell Biochem* 45:54 – 58

Fulton DS. Levin VA. Lubich WP. Wilson CB, Marton LJ(1980): Cerebrospinal fluid polyamines in patients with glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Canc Res* 40:3293 – 3296

Janne J. Alhoner L. Leinohen P(1991): Polyamines : From molecular biology to clinical applications. *Ann Med* 23:241 – 259

Najm I. Vanderklish P. Etebari A. Lynch G, Baudry M (1991): Complex interactions between polyamines and calpain-me-diated proteolysis in rat brain. *J Neurochem* 57:1151 – 1158

Pegg AE(1986): Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem J* 234:249 – 269

Sarhan S. Knodgen B. Seiler N(1989): The gastrointestinal tract as polyamine source for tumor growth. *Anticanc Res* 9:215 – 224

Seiler N. Bolkenius F(1985): Polyamine reutilization and turnover in brain. *Neurochem Res* 10:529 – 544

Shaw GG(1979): The polyamines in the central nervous system. *Biochem Pharmacol* 28:106

Slotkin TA. Bartolome J(1986): Role of ornithine decarboxylase and the polyamines in nervous system development: A review. *Brain Res Bull* 17:307 – 320

Williams K, Romano C. Dichter MA. Molinoff PB (1991): Modulation of the NMDA receptor by polyamines. *Life Sciences* 48:469 – 498

Michel Baudy, Imad Najm
诸秉根 译 陈宜张 校

神经胶质生长因子

神经组织由两大类细胞组成:神经细胞和神经胶质细胞。神经胶质细胞包围在神经细胞四周,对它们提供结构和代谢上的支持。神经胶质细胞生长因子的早期研究观察了已知的成纤维细胞促分裂原对于原代培养的啮齿动物胶质细胞的激活作用。新近的工作包括生长因子对中枢神经系统(CNS)胶质细胞增殖和多样化的影响以及对外周神经系统(PNS)许旺细胞增殖的影响。现将这三方面的研究情况分述如下。

CNS 胶质细胞的丝裂原

CNS 的胶质细胞分成两大类:少突胶质细胞和星形胶质细胞。少突胶质细胞缠绕着轴突,形成一层髓鞘。星形胶质细胞在导向神经系统发育和调控神经元的化学和离子环境方面起着重要作用。最近,Vellis 和他的同事们在培养纯星形胶质细胞和少突胶质细胞方面以及使用化学成分明确的培养基方面所取得的新进展,已使这两类细胞的生长因子得

以确定。

表皮生长因子(EGF)是最早被鉴定的生长因子之一。作为表皮细胞的一种促分裂原,它是从小鼠的颌下腺分离出来的。EGF 是一个相对分子质量为6 000的蛋白质,系从一个相对分子质量更大的前体蛋白质酶解而来。EGF 刺激星形胶质细胞 DNA 的合成,在少突胶质细胞中也已发现 EGF 的结合位点。EGF 还刺激少突胶质细胞的分化,表现为髓鞘碱性蛋白质的大量积聚。

碱性成纤维细胞生长因子和酸性成纤维细胞生长因子(bFGF 和 aFGF)是从垂体和脑中分离出来的、相对分子质量分别为16 500和15 500的蛋白质。它们的等电点截然不同,但结构相关,大约有 55% 的氨基酸序列相同。最初,这两种 FGF 都被认为是成纤维细胞的促分裂原。后来发现 FGF 是各种中胚层和神经外胚层衍生细胞的促分裂原和分化因子。人们对 bFGF 已进行了广泛的研究,认为它是少突胶质细胞和星形胶质细胞有效促分裂原。另外,它能调节诱导星形胶质细胞特有的分化标记,如特异性胶质细胞中间丝蛋白、谷氨酰胺合成酶和 S100 蛋白。bFGF 还刺激星形胶质细胞的迁移和加快成熟星形胶质细胞突起的延伸速度。

CNS 胶质细胞的多样化

视神经是由眼投射至脑的视网膜神经节神经元的轴突所组成。由于这种标本含有大量的胶质细胞而无神经细胞体,所以它已被当作研究胶质细胞发育的很好材料。在这种标本中,根据形态学、抗原表型的不同和对生长因子的反应,将星形胶质细胞分为 1 型和 2 型两类。少突胶质细胞和 2 型星形胶质细胞都来自一个共同的叫作 O-2A 的双潜能祖细胞,而 1 型星形胶质细胞来自一个截然不同的前体细胞。表 1 列出的这些生长因子决定着从视神经衍生出来的胶质祖细胞的命运和分化时程。

表 1　神经胶质生长因子(其相应基因或 mRNA 已经克隆)的特性

名称	结构 相对分子质量	来源	生物学活性
EGF	6 000	颌下腺	促进星形胶质细胞有丝分裂,促使少突胶质细胞分化
bFGF	16 000	垂体和脑	促进星形胶质细胞、少突胶质细胞和胶质祖细胞有丝分裂,当存在 cAMP 时,促进许旺细胞有丝分裂
PDGF	30 000同源或异源二聚体	血小板	促进胶质祖细胞有丝分裂,当 cAMP 存在时,促进许旺细胞的有丝分裂
CNTF	20 000~25 000	眼睛和坐骨神经	将胶质祖细胞分化成星形胶质细胞
TGFβ	25 000同源二聚体	血小板	促进许旺细胞有丝分裂
SDGF	31 000~35 000	神经鞘瘤细胞	促进星形胶质细胞有丝分裂,对许旺细胞的促进作用很弱

PDGF　血小板衍生生长因子(PDGF)是当作平滑肌细胞和成纤维细胞的促分裂原而被发现的。随后的研究表明,PDGF 是由许多不同类型的细胞合成。PDGF 是由氨基酸序列相似的二硫键联接的 A 和 B 多肽链所组成的相对分子质量为30 000的二聚体。PDGF 所有可能存在的二聚体形式在各种细胞中都已获鉴定。有一些实验提出,1 型星形胶质细胞分泌 PDGF 作为 O-2A 细胞的一种促分裂原。首先,纯化的 PDGF 酷似 1 型星形胶质细胞条件培养基的作用。第二,1 型星形胶质细胞的条件培养基含有真正的 PDGF,并且 1 型星形胶质细胞能表达编码 PDGF A 链的 mRNA。第三,PDGF 抗体能抑制 1 型星形胶质细胞条件培养基刺激 O-2A 祖细胞增殖的能力。

CNTF　睫状神经营养因子(CNTF)最早是从心肌细胞条件培养基中得到证实的,被认为是小鸡睫状神经节神经元的存活因子。它是从小鸡的眼睛和大鼠坐骨神经中提纯的,相对分子质量为20 000~25 000的酸性蛋白质。在视神经中,少突胶质细胞自主地发育,而 2 型星形胶质细胞的发育则需要诱导信号。一些实验证据提出,来自视神经的 2 型星形胶质细胞诱导蛋白或许是 CNTF,或许是一种与之密切相关的蛋白质。CNTF 和这种诱导蛋白大小相同,具有同样的组织分布,而且纯化的 CNTF 可诱导 O-2A 祖细胞去表达一种星形胶质细胞特异的标记——胶质纤维酸性蛋白(GFAP)。CNTF 对 O-2A 祖细胞的这种生物活性与视神经提取物

的作用没有什么区别。

FGF 最近，人们发现 bFGF 能保持 O－2A 祖细胞高速率的有丝分裂，而且，bFGF 的持续存在能够可逆地阻断其分化。O－2A 祖细胞能表达 PDGF 受体，但随着细胞的分化，PDGF 受体的量逐步减少。由于 bFGF 能维持 O－2A 祖细胞上 PDGF 受体很高程度的表达，因而很可能 bFGF 激活 PDGF 的信号路径，保持 O－2A 祖细胞的增殖，以防止它们过早地分化。

PNS 许旺细胞的增殖

许旺细胞是支持外周神经系统轴突的胶质细胞。在发育过程中，许旺细胞与轴突相接触即增殖，包绕轴突，最后合成包围轴突的髓鞘。在伴有神经再生的创伤修复过程中许旺细胞也能增殖。由于许旺细胞在神经再生过程中的潜在作用，人们对控制它们分裂的蛋白质发生极大的兴趣。在细胞培养中，即使有血清，大鼠许旺细胞的分裂也是非常缓慢的，但少数可溶性生长因子可刺激其 DNA 合成。Brockes 和 Roff 为了获取高纯度的正常大鼠许旺细胞，建立了一些方法，从而发现了几种促分裂原。

牛垂体和脑的粗提物具有强烈的促许旺细胞有丝分裂活性。这种促分裂原已经从牛垂体得到了部分提纯，并称为胶质生长因子（GGF）。有报道 GGF 是一种相对分子质量为31 000的碱性多肽，不过还有待测序。最近有工作表明几种已知的生长因子可引起许旺细胞分裂。转化生长因子（TGF-β）是一种相对分子质量为25 000的同源二聚体，最早是从血小板中分离出来的，可增强许旺细胞的分裂活动。许旺细胞能表达 TGF-β mRNA，提示 TGF-β 可能是许旺细胞的一种自分泌生长因子。PDGF 和 FGF 本身只有很微弱的促有丝分裂作用，但与那些能增加胞内-磷酸腺苷的试剂（如霍乱毒素、毛喉素和双丁环-磷酸腺苷）有协同作用，可使许旺细胞加速增殖。

许旺细胞向培养基里分泌一种或多种自分泌促分裂原，人的神经鞘瘤提取物则含有一种许旺细胞的促分裂原。最近从大鼠坐骨神经鞘自发肿瘤中建立的细胞系已经用来作为一种源蛋白，这种源蛋白对星形胶质细胞是一种强的促分裂原，而对许旺细胞是一种弱的促分裂原。这种纯化的促分裂原——神经鞘瘤衍生生长因子（SDGF），是一种相对分子质量31 000～35 000的糖蛋白。SDGF 与人类双调蛋白（amphiregulin）同源，属于表皮生长因子家族。

SDGF 的大小、生物活性和基本特征与垂体衍生胶质促分裂原 GGF 相似。尽管有这些相同之处，SDGF 的促许旺细胞有丝分裂的活性比 GGF 的促有丝分裂活性弱，而且开始得也慢。虽然 SDGF 不是 GGF 本身，但可能是 GGF 活性的一部分。例如，来自垂体的 GGF 活性可能包含共同提取的两种或两种以上相对分子质量相似的成分，因此，SDGF 可能是 GGF 的一个组分，需要与其他蛋白质协同作用去增强许旺细胞的快速生长。

总结

几年前，人们观察了成纤维细胞的生长因子对胶质细胞纯培养的影响，开始了对胶质生长因子的研究。成纤维细胞的大多数促分裂原也能增强胶质细胞的生长，提示这两种细胞对这些生长因子具有相同的或相关的信号转导途径。利用克隆的许旺细胞系可以纯化和克隆一种新的胶质细胞的促分裂原（SDGF）。一些实验室的工作已经表明，生长因子成对（pairwise）联合所引起的胶质细胞有丝分裂的反应要比单个蛋白质所引起的相加的作用大几倍。这些资料和那些来自视神经胶质细胞谱系方面的工作提示：几种生长因子的联合作用对神经系统胶质细胞的分裂和分化有导向作用。

参考文献

Kimura H, Fischer WH, Schubert D(1990): Structure, expression and function of a schwannoma-derived growth factor. *Nature* 348:257－260

Raff MC(1989): Glial cell diversification in the rat optic nerve. *Science* 243:1450－1455

Ratner N, Bunge RP, Glaser L(1986): Schwann cell proliferation in vitro. *Ann NY Acad Sci* 486:170－181

Saneto RP, de Vellis J(1987): The use of primary oligodendrocyte and astrocyte cultures to study glial growth factors. In: *Neuronal Factors*, Perez Polo JR, ed. Boca Raton: CRC Press, pp 175－195

Hideo Kimura

赵玉玲 译 端木肇夏 周长福 校

神经精神病学

神经精神病学是神经科学的具体应用，其目的在于了解和治疗情绪、思维和行为疾病。顾名思义，神经精神病学是一门精神病学和神经病学相结合的交叉学科。其采用的方法既不同于传统的精神病学

方法(如精神动力学或社会学等),因为神经精神病学家相信精神疾病是脑功能障碍的结果;也不同于传统的神经病学,因为神经科学的发现已被应用于所有脑和中枢神经系统障碍方面,而不论这种障碍是否产生行为后果。

神经精神病学的起源是建立在人类最早致力于了解自然界对人类行为影响。希波克拉底(Hippocratic)体液学说是人类首次试图对精神疾病现象作出系统一致的解释,它强调自然而不是超自然的力量,且可通过观察自然现象来验证。希波克拉底写道:"只要大脑处于静止状态,人类便享有自己的理智,但大脑功能的障碍仍起因于粘液和胆汁。"这是人类首次认识到脑而不是心脏作为心理和情绪感受中介的重要性。

神经精神病学紧接着的巨大进步是在17世纪。伟大的神经解剖学家、脑底动脉环(Willis环)的发现者托马斯·威廉斯(Thomas Willis)开展了将垂死患者的体征与死后脑部变化相联系的实践研究。威廉斯首次使用了"神经病学"(neurologie)这一术语,尽管神经病学作为明显不同于更古老的精神病学的学科,且直到1817年才以一个独立专业出现。也就是那一年,詹姆斯·帕金森(James Parkinson)撰写了他的论文《震颤麻痹》。

19世纪后期神经精神病学得到了飞速发展。早期,Franz Joseph Gall创立了今天我们认为是伪科学的颅相学。根据他的理论,人格与性格特征与人头盖骨上的隆起及其他颅骨变异相关。尽管它不能解释人格和性格,但它确实促进了重要的临床病理学相关性研究,因而加速了神经病学的发展。这正是神经科学发展的基础。

19世纪初,神经病学家John Hughlings Jackson创立了脑功能的分级假说。此假说认为,高级的、进化较好的脑区抑制低级的、比较原始的中枢。高级中枢的损伤可产生精神功能异常的症状和体征,通过两种机制:阴性反应即正常功能的丧失;和阳性反应即将低级功能从抑制状态释放出来。这一概念后来被弗洛伊德以别的形式融于诸如压抑、初级思维过程等概念和其他一些防御机制中。

对展示神经精神病学研究方面作出贡献的还包括Broca和Wernicke的工作,他们分别发现了脑内管理语言和说话的区域。同一时期,一位德国医生Theodore Fritsch在包扎一位在1864年普鲁士-丹麦战争中负伤的士兵头部伤口时,发现碰触其大脑半球时能诱发对侧躯体的抽搐。他将这一发现与柏林的Eduard Hitzig医生进行了探讨。在对这一现象的进一步实验研究过程中,他们发现电刺激狗的皮层表面能诱发对侧躯体肌肉收缩。这一初步的实验引发了后来更为复杂的脑定位的论证。

神经精神病学最大的进展总是通过对疾病的研究取得的。1826年,Calmeil发现了可被称为首例的神经精神病:继发于梅毒的麻痹性痴呆。整个20世纪,它一直是神经精神病学的典型病例。有时,它甚至占住院治疗精神病患者的50%。它的临床表现和病程培育了几代内科医生,也是迈内特(Meynert)综合纲要《前脑疾病》的中心论题。

这样,受梅毒的启发,著名的精神病学和神经病学的先驱,如德国的Wilhelm Greisinger和英国的Henry Maudsley都宣称精神疾病与脑疾病有关。1868年Greisinger写道:"精神病学与神经病学不仅仅是两个密切相关的领域,而且是使用同一种语言,具有相同规则的一个学科。"

然而,成功应用于神经病学的临床解剖学方法对理解精神疾病却用处不大。例如:对精神分裂症进行的神经解剖学研究不能显示出像阿尔茨海默(Alzheimer)病中所观察到的脑和行为变化的关系。现在我们认识到这主要是由于当时还没有能够揭示功能而不仅仅是简单结构的先进技术。

与此同时,一些研究精神-脑问题的学者,如弗洛伊德已转向研究思维、情感、信仰和人际关系。弗洛伊德是一位杰出的有影响力的神经病学家,是失语症和小儿麻痹症权威著作的作者。回顾前几个世纪,我们似乎难以理解病理学家因不能识别精神疾病中脑结构的异常特征而使行为研究又回到两千年前那些无法言喻、不能测量、非物质性的概念。直到20世纪50年代,约有70年的时间,神经精神病学的广大领域陷入停止不前的阴影中,一部分领域今天仍然如此。

第二次世界大战期间,由于实际应用的需要,才使神经精神病学得到了有限的复苏。军队精神病医师的短缺促使军方雇佣神经病学家照顾精神病患者。战后,恢复平民生活后,这些神经病学家中的一部分继续保持着他们在精神病学方面的兴趣,除了常规的神经病工作外,他们还保留少量精神病学方面的实践研究。战争的另一副产品使一些学院和训练机构中的精神病学家重新确定了他们的研究范围,包括或者是将精神病学-神经病学相结合,或者是重点强调脑的精神病学训练计划。这些将神经科学应用于精神疾病治疗的努力未能产生对病人康复有利的重要影响,而精神病学领域主要还是注重精神分析。

1954年，普鲁马嗪，稍后是丙米嗪被广泛应用。它们对两种主要精神病、精神分裂症和抑郁症的疗效，再次导致了对脑功能新的和更进一步的认识。普鲁马嗪的疗效与其高剂量诱发昏睡性脑炎几乎全部症状的作用有关。基于这些神经病学效应，普鲁马嗪和同类其他抗精神病药一起被命名为“精神抑制类药”：能够抑制神经元的活动。丙米嗪的疗效也与一些生物学变化有关，该药的发明者 Roland Kuhn 将这些变化描述为“一种致命的抑郁性障碍”：一种思维、动作和判断的迟缓。后来的20年，又有三个因素促进了神经精神病学的发展。

首先是关于癫痫的新发现，尤其是1963年 Slater 和 Beard 描述的精神分裂症样精神病型癫痫。它们观察到某些类型癫痫的症状与某些精神分裂症的症状十分相似，当癫痫发作放电位于优势半球的颞叶和相连的杏仁和海马时更是如此。现在已明确的是，额叶在上述两种情况下也起着重要作用。

其次是加拿大神经外科医生 Wilder Penfield 发现电刺激正在接受神经外科手术的清醒合作患者的颞叶及邻近区域能诱发感觉变化。Penfield 称其中的一部分表现为“经验性幻觉”。他的工作进一步支持了精神疾病是脑部疾病结果的观点。

第三是从“轻微”脑损伤患者中得到的证据。这些患者通常有情绪、认知和人格改变，表现为易怒攻击、脾气暴躁、迅速移情、集中精力困难、记忆障碍、性冲动改变和睡眠觉醒周期紊乱。这些紊乱的发生可不顾财政或法律的得失且可能发生于无精神异常史的人，而且通常能从患者脑部记录到与行为改变相对应的电生理变化，如扩散减慢或阵发性放电。

导致神经精神病学复兴的主要因素则是技术的进步。1929年脑电图的发明为证明精神活动过程中有可检测到且可测量的脑电活动提供了工具。后来始于20世纪四五十年代的工作，人们利用植入精神分裂症患者脑内的深部电极在皮层下记录到峰样放电。在使用头皮电极的标准脑电图测定为正常的患者中也能记录到这些异常表现。这些发现为30年后将癫痫病学的概念和治疗手段(如将抗惊厥药用于双向障碍和选择性用于激怒、攻击型病例)应用到精神病学铺平了道路。

20世纪80年代又出现了脑计算机化X射线断层照影(CT)、计算机化的32频道脑电图、脑磁共振成象(MRI)和脑电活动扫描(BEAM)等新技术。现在的神经科学家已经可以对大脑进行整体或局部观察。大脑可作为一个解剖学研究的对象，一个新陈代谢的器官或一个电生理学研究的奇迹。对脑的研究已从静态走向动态，从被动作用到交互作用，也不再相对局限于精神分裂症的研究。这些新设备正在揭示出神经精神疾病独特的生理学特征，例如：PET 扫描图的变化可区分疯狂攻击、抑郁、躁狂、强迫症等疾病，从而提示其功能性病理生理学定位通常位于皮层额区或颞区。另外，目前进行的研究工作正致力于确定在正常情况下与感觉刺激、记忆、思维和其他认知活动相伴随的正常 PET 扫描图型式。

由于上述发现，对那些只有结合神经精神病学方法才能奏效的病人，临床医生现在正在改变他们的观点和方法。有这样一个病例：一名妇女，因受袭击而患脑震荡，从那以后，她经常梦见一只手从背后伸向她，而且治疗无效。她也经历有催眠样幻觉，一个可怕的影子站在她床脚。只有当她注意力转向由于她仍无法回忆或辨认出袭击者而产生的极度痛苦和恐惧时，伴有头痛和认知障碍的上述症状才有所改善。

另一个患者当他精神病发作时认为自己是耶稣，2到3天后便出现复合型部分癫痫发作，伴有全身发作。加强癫痫发作控制的同时也减轻了精神病症状。当患者得知自己并未像前一个医生告诉他的患有两种疾病(精神分裂症和癫痫)，而仅仅是精神分裂症样精神病型癫痫时，他的情绪和社会能力有了进一步改善。

尽管神经精神病学综合了精神病学和神经病学的要素，但它仍保持着自身的特点。神经精神病学家从神经病学中继承了对临床病理关系的重视和对患者症状进行详细而艰苦的分析和探查；从精神病学中学会了要重视患者的主观经验、思维质量、情绪异常等，有助于了解患者是否患有情绪疾病。下面的一段话引自伦敦精神病研究所神经精神病学教授 William Alwyn Lishman：“神经病学家的判断和推理是依据所有男女两性共同的资料，即神经生理学和解剖学。他用于科学的原始材料是‘各种形式的集合’。而精神病学家的结论正相反，更常依据个体所特有的资料，即对特定环境下人的认识及对使人成为独具一格的个性的认识。”

很少有神经病学家和精神病学家具有这种特殊的天赋、学识和兴趣。结果仅有少数从神经病学和精神病学领域中分离出来的医生从事这一专业。1986年，美国只有不到100名开业的神经精神病学家，而在随后的五年内，这一领域有了飞速发展：即两本教科书、两种期刊以及拥有200多名会员的美国神经精神病学协会的诞生。

神经精神病学的将来会怎样？它还会再次被冷

落吗？看来不会。从过去20年中我们所学到的来看，回到以严格的精神病学观点来理解和治疗情感疾病就像没有电视和计算机的世界一样无法想象。随着对脑及其与行为关系的深入了解，神经精神病学必将发挥更大的影响。只要它的支持者不犯这样的错误，即只强调脑而抛弃有史以来所有精神病学的经验和方法所共有的重要人道主义使命，并对那些精神病患者提供富有同情心的理解、治疗和支持，那么神经精神病学必将发扬光大。

参考文献

Cummings JL(1985): *Clinical Neuropsychiatry*. Orlando, FL: Grune and Stratton

Gualtieri C(1991): *Neuropsychiatry and Behavioral Pharmacology*. New York: Springer Verlag

Restak R(1986): Neuropsychiatry. *Psychiat Clin N Amer* 9:2

Reynolds EH, Trimble M(1989): *The Bridge Between Neurology and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone

Trimble M(1991): *The Psychoses of Epilepsy*. New York: Raven Press

Richard M. Restak

王雪琦　译　路长林　校

恶病质和肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子系起源于巨噬细胞的多肽，认为是由慢性炎症和癌肿伴发的恶病质的重要介质。由于该激素在恶病质疾病中起某种未能肯定的作用一度被称为“恶病素”(cachectin)，但以后发现其结构与肿瘤坏死因子(TNF)相同，而肿瘤坏死因子因对某些肿瘤细胞系列显示细胞毒作用而引起了广泛的兴趣。本文重点讨论TNF，并强调TNF仅为细胞因子(cytokines)大家庭内的一员，后者包括白细胞介素-1(IL-1)，它们与炎症、创伤和恶性疾病的应答反应有关。

恶病质的特征是进食减少(厌食)及脂肪和蛋白质丢失所导致的体重减轻。TNF在恶病质综合征的最初研究中提示，该激素可干扰脂肪细胞内脂蛋白脂酶(LPL)的活性。

TNF在癌肿恶病质中的作用的关键性评价涉及几个相关的途径。一个途径是探讨给于外源性TNF是否可以产生类似于恶病质综合征的主要特征。另一重要途径探讨癌肿病人和(或)肿瘤动物的TNF水平升高是否与厌食和恶病质相关。最后一个步骤是探讨给于抗TNF抗体阻断TNF作用后，恶病质症状是否可以得到缓解。

TNF给药和恶病质

大量研究核查了外源性TNF对进食和体重的影响，其结果大致相同。一些代表性的研究为对大鼠每日二次给于重组人类TNF，大剂量(每日100μg/kg)腹腔内注射引起明显的每日进食量减少。类似的结果在小鼠实验中也有报道。这些研究的困惑之处是该激素的作用对上述结果并不持久。典型的观察是对TNF的厌食影响迅速产生耐受，尽管再继续注射TNF，2～4天内进食仍恢复正常。鉴于抗体反应不明显，以及在TNF处理终止2～3星期后耐受性又行消失，故耐受性的产生显然通过非免疫因素。对外源性TNF厌食作用迅速产生耐受这个现象引起了这样的思考，即TNF单独作用如何产生癌肿恶病质的长期综合征。

与重复给于外源性TNF造成的暂时作用相反，移植分泌重组人类TNF肿瘤的裸鼠可见进食和体重的长期持续降低。虽然患有肿瘤的小鼠与接受外源性TNF并呈现耐受性的小鼠比较，其循环TNF水平并不增高，但上述现象仍可发生。这些现象提示，潜在性的疾病的状况干涉TNF耐受性的发展，而肿瘤连续不断的提供输入就很少有可能造成耐受性。近年总结的证据支持这两个提示。

癌肿病人和肿瘤动物较健康机体对TNF的代谢分解作用更为敏感。并且其他细胞因子例如IL-1的同时释放，可明显增加TNF的毒性和组织反应。TNF和其他细胞因子存在协同作用的证据是，同时将IL-1和TNF给健康动物可引起循环虚脱、能量支出的减少和肌肉蛋白质的分解，而单独给于相同剂量TNF或IL-1时则这种作用极为微弱。

连续输注TNF是否比快速注射较少可能对该激素的厌食和恶病质作用产生耐受呢？已有几项研究工作对此作出评估。通过植入的渗透性微泵长期相对恒定地将TNF泵入小鼠腹腔内，则耐受性仍很快发生。但近年研究大鼠通过持续静脉输注TNF，则结果完全不同。这些大鼠接受TNF的剂量与一次注射组完全相同，一次注射组的大鼠第3天就发生耐受性，而接受静脉连续输注组在接受TNF的整个8天内均有厌食症状，并有更明显的体重减轻和机体蛋白质的丢失。这些研究支持如下假设：缓慢的内源性TNF的产生很少有可能造成耐受性以及

TNF 能介导持久的进食减少和体重减轻。

病态时 TNF 的生成

文献上有过一些报告评估癌肿病人 TNF 的生成,其结果常互相矛盾。至少有一篇报道提及相当多癌肿病人可测出血清中 TNF 活性,而其他研究表示在晚期癌肿病人血清标本不能测出 TNF。那篇相当多的癌肿病人血清含有 TNF 活性的报道中,约一半病人有体重减轻的资料,但体重减轻和血清 TNF 活性之间不存在相关性。TNF 升高和恶病质之间缺乏相关性这一事实使 TNF 在这一综合征中的作用发生了疑问。某些人认为可能是组织产生 TNF 增加,而循环中的浓度并不增高。这方面的证据有,癌肿病人和肿瘤动物的组织内巨噬细胞和血液中单核细胞在体外所产生 TNF 水平比对照组明显升高。血清标本检查时的阴性和不一致性均反映了 TNF 检测方法的低敏感性。有趣的是,若干文献报道一致肯定,患寄生虫病和被感染的病人以及动物 TNF 水平均升高。

抗 TNF 抗体和癌肿恶病质

TNF 是癌肿恶病质的一个重要的介导物质,该假设的关键试验是使用抗 TNF 抗体和阻断 TNF 作用后是否能减轻或消除恶病质的症状。鉴于它能提供可能的治疗途径,所以这是一个富有吸引力的研究途径。移植 MCA 肿瘤的小鼠经兔免疫球蛋白片段隔日被动免疫后,会迅速产生对抗鼠恶病素/TNF 的能力。抗 TNF 治疗使厌食明显得到改善,被处死的动物表明蛋白质和脂肪的丢失也减少 40%左右。虽然上述发现支持 TNF 作为肿瘤厌食的一个介导物质,但仍不能澄清抗体对进食的影响是其直接作用还是通过对肿瘤生长抑制的继发作用。

TNF 的作用机制

围绕长期输注或逐渐增加 TNF 剂量以防止产生耐受性,TNF 对进食、体重和体内组分的长期作用方面的研究只是近年才开始的工作。应该指出的是,TNF 处理的动物与饮食控制的配对组比较,由 TNF 处理所致的体重减轻大于仅仅进食减少所起的作用。机体脂肪和蛋白质的减少也存在这种情况,并存在负氮平衡的证据。因此,TNF 不但在饮食习性上,并对代谢亦有广泛的作用。很多这方面的作用可能由周围组织的直接作用调节,而且 TNF 作用于中枢的反应也有报道。例如 TNF 微注输入大鼠第三脑室可导致进食的抑制,可能是通过对中枢神经系统的直接作用。

TNF 对主动进食的抑制是一个具有特殊意义的临床领域。该抑制可能的周围传递点是 TNF 作用于胃肠道。TNF 处理常与阻滞胃排空的有关剂量有联系,该作用在给药后 30min 内明显。但注射后 3.5h 胃扩张达到其最大体积,一次静脉剂量 6~7h 后扩张依然存在。曾有人提出 TNF 通过抑制胃排空而抑制进食,该反应常在肠道炎症性反应之前发生。以后又进一步证实给予 TNF 常可产生对日常食品的强烈厌恶。这些发现与某些实验性肿瘤作用的报道相似,提示疲乏和恶心的症状可归因于厌食和习惯性厌恶。有意思的是小脑中臂(postrema)处的脑干损伤可明显减弱 TNF 和肿瘤在食品厌恶和进食上的作用。这些结果被解释为:TNF 处理和肿瘤生长在进食、体重和食物喜爱方面存在某种平行关系。

结论

虽然现有证据尚不能作出结论,但仍能在一定程度上明确支持 TNF 在恶病质中的作用。尽管这种支持实际上多来自 TNF 对寄生虫和炎症性疾病中恶病质的作用,但更多的研究是支持对癌肿恶病质症状的作用。可以预期,随着 TNF 敏感而特异的检测方法的完善和高效 TNF 抗体的进一步发展,必将对内源性 TNF 在恶病质综合征中的作用有更为深入的了解。其他细胞因子(cytokines),特别是 IL-1 也可能被证实是机体对炎症和恶性疾病发生反应的重要部分。

参考文献

Beutler B. Cerami A(1987): Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *New Engl J Med* 316:379-385

Darling G. Fraker DL. Jensen C. Gorschboth CM. Norton JA(1990): Cachectic effects of recombinant human tumor necrosis factor in rats. *Can Res* 50:4008-4013

Moldawer LL. Lowry SF. Cerami A(1988): Cachectin: Its impact on metabolism and nutritional status. *Ann Rev Nut* 8:585-609

Plata-Salaman CR (1989): Immunomodulators and feeding regulation: A humoral link between the immune and nervous systems. *Brain. Behav Immun* 3:193-213

Ilene L. Bernstein
吴润冠 译 蒋雨平 校

眩晕

眩晕是觉得自身或外境在运动的一种幻觉。对眩晕病人检查的第一步是须确定这种症状真实的主体感觉。但有时"眩晕"有广义性,通常是用来描述各种头晕不适的总称,多种症状,如头昏、头晕、旋转感、视物模糊、麻木感、虚弱感、站立不稳感等均包括在内。及早判明眩晕真实的立体感觉能使医生确定诊断,及时进行合理治疗。

眩晕的术语含义是感到自身和(或)周围环境有一种旋转运动的幻觉。眩晕可由于迷路的前庭损害或前庭终末结构病变而造成,偶尔由于听神经和(或)脑干损害而造成。前庭终末结构由三个半规管、椭圆囊和球囊组成。前庭终末结构的不同部分分别能对角速度、直线加速度以及静止的重力作出反应。终末端结构通过听神经(第VIII对脑神经)的前庭部分将兴奋传至脑干的前庭核,前庭核又通过一些神经与脊髓、小脑、大脑皮层和眼球运动系统发生联系。

前庭系统与视觉系统、本体感觉系统发生联络,以维持机体的空间定位和姿势。这三个系统中的任何一个或几个系统受到生理和病理性的刺激均可导致眩晕。眩晕也可以由其他原因造成,如脑干和椎基底动脉系统的血管损伤,此时可伴有其他神经系统的症状和体征。

前庭性眩晕

前庭源性眩晕很常见,具有自身和(或)外环境旋转感的特点,可突然出现症状,也可伴有恶心和呕吐,还可有共济失调和姿势不稳。检查时常发现伴发的眼球震颤,这是由于通过前庭-眼球运动联系通路,使眼球运动系统刺激造成的反复的眼球跳跃或运动。

以下描述几种常见的伴有眩晕的前庭综合征。

梅尼埃病(Ménière's disease)或梅尼埃综合征 Prosper Ménière 最先阐述前庭症状和内耳之间有联系。经典的梅尼埃综合征是一种短暂的发作性眩晕合并听力丧失和耳鸣的联合症群。通常眩晕严重,且持续数小时,但非历时数星期。典型者伴恶心、呕吐。听力丧失是属于感觉神经性耳聋或感觉性耳聋,影响低音频常多于高音频。听力丧失时好时坏,最终还是进行性变坏。疾病常影响一侧耳部,但约有 10% 的病例可以影响双耳。许多梅尼埃综合征的病人受累耳内有压力感,许多人不能耐受中等度的噪音或有重听。重听使这些患者难以适用助听器。有前庭症状表现的许多情况被误认为梅尼埃综合征。

良性发作性位置性眩晕 良性发作性位置性眩晕是一种当患者头部置于一个特殊关键位置时(例如病人仰卧头部转向一个方向)发生的特征性眩晕。这种眩晕有一短暂的潜伏期,并易减轻。因为不同于中枢神经系统病变所致的中枢性位置性眩晕,人们认为良性发作性位置性眩晕是由于内耳的后侧半规管的刺激所致,是一种典型的自限性疾病。极少数病例受长期折磨后致残,可采用手术治疗。有数种不同的手术治疗方法,包括切断后侧半规管的神经,毁损后侧半规管和颅后窝位听神经微血管减压术。

急性单侧迷路功能障碍 这种情况又称为病毒性迷路炎、前庭神经元炎和急性迷路炎。这是以无耳聋的眩晕为特征的综合征。突然起病或隐匿起病。经 1~3d,眩晕严重起来,然后开始慢慢缓解。一些患者约 10d 痊愈,而有些患者症状持续数星期。该综合征的起病原因不明,已查明继发于急性发热性病毒性综合征。一般用支持性治疗,某些患者病情可复发。

前庭神经鞘瘤 这种情况又称为"听神经瘤",系源于听神经中的前庭神经的一种良性肿瘤。典型者导致进行性单侧耳聋和耳鸣。肿瘤生长缓慢,使累及的前庭功能发生代偿,故极少引起急性眩晕,可能是由于前庭迷路的血供阻断。有单侧听力障碍和(或)耳鸣者,应怀疑患有前庭神经鞘瘤。

眩晕患者的评估

完整的病史记录和体格检查乃是眩晕病人的诊断中最有用的步骤。尤须注意伴发症状,包括视力减退、周围神经病、动脉硬化性血管病变,这些均可向医生提供眩晕的可能病因。

听力图对鉴定听力丧失和听力丧失的量是重要的。眼震电图描记(ENG)是评定前庭系统功能的标准试验。不管对生理或病理刺激反应诱发出的眼震,ENG 均有一个客观记录。ENG 是一种眼球角膜和视网膜之间不同电位变化的描记,也即是角膜视网膜电位变化的电能描记。角膜视网膜电位将一个眼球当作两个极,眼球运动例如眼球震颤时,可导致两个极的转换,从而使电位变化的结果被记录和定量。完整的 ENG 应包括位置试验、瘘管试验和冷热水试验。在冷热水试验中,患者取仰卧位,头部与水平面呈 30°高位,外耳道被灌入低于或高于体温

7℃的水。这基本上造成对外侧半规管的一个温度刺激，导致可记录到的眼震。因为每个耳部可分别测试，故冷热水试验对单侧前庭病变的定位很重要。

还有几个其他前庭试验发表过。动态位置图颇有意义，因为它有助于决定病人的康复办法。位置图是多种感觉（视觉、本体觉、前庭觉）与运动反应相结合的一个动态测试。它也提供关于引起患者不平衡和病人需恢复平衡反应等不同情况下协调的信息。

前庭试验的目的是检测病灶的存在和确定其位于中枢还是位于周围的前庭系统。

前庭试验的结果有助于诊断但还需进一步检查。进一步的检查包括血液检测（血象、血生化、梅毒荧光试验、免疫和内分泌、过敏反应的全部试验）和特殊的放射影象学检查（CT和MRI）。

治疗

眩晕的治疗方法各不相同，取决于相关病因。当相关病因是自限性时，可不必治疗。其他病例中可用不同的治疗方法。

内科治疗是对症性的，但不应该放弃以适当方法确定病因。

手术治疗对经选择的单侧周围前庭病变的病例相当成功，尤其对受症状折磨致残的病人值得推荐。手术操作在内耳和（或）听神经上进行。有些手术操作可保存听力和前庭功能（如内淋巴囊手术），然而有些手术仅保存听力，破坏受累耳部的前庭功能（如选择性前庭神经切断术）。对弱听患者的患耳，可采用迷路切除术。迷路切除术毁损了听力和前庭功能。诊断和患者的年龄也是影响手术成效的两个因素。例如：单侧梅尼埃综合征在用前庭神经切断术治疗后有90%患者眩晕得到控制。手术后年轻病人对前庭功能损失后的代偿也较好。

前庭功能的康复必须结合前庭、深感觉和视觉三者的相互训练。对丧失的前庭功能无法自行代偿的患者，前庭功能的训练能促进机体维持姿势和空间定位的变换技能的代偿能力。前庭功能康复也须与其他治疗方法结合应用。

结论

眩晕是一种未经历运动的幻觉。它常由前庭周围病变引起，但也可由种种疾患引起。为了进行适当的治疗，必须追查和确定眩晕的病因。

参考文献

Baloh RW(1984): *Dizziness Hearing Loss and Tinnitus. The Essentials of Neurotology*. Philadelphia: FA Davis

Barber HO. Sharpe JA, eds(1988): *Vestibular Disorders*. Chicago: Yearbook Medical Publishing

Dix MR, Hood JD, eds(1984): *Vertigo*. New York: Wiley 1984

Joseph G. Feghali
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

脆性X综合征

脆性X综合征是最常见的遗传性精神发育迟缓，其名称来源于患病个体的细胞在特殊的介质中培养时X染色体的末端会出现一个空隙或裂隙。这种X连锁的精神发育迟缓在70年代末才被认为是一种常见而又明确的疾病，当时Sutherland发现细胞培养介质中叶酸缺乏是染色体标记显象所必需的。随后许多有两个以上精神发育迟缓的兄弟而未被确诊的家庭接受了测试。这些兄弟中约有40%被发现有脆性X染色体。目前估计约1 000名男性中有1人有脆性X染色体，100名女性中有1人为携带者。最新的研究进展促成了构成这一综合征基础的脆性X精神发育迟缓-1基因(FMR-1)的分子分离和初步的特征化。分子生物学检测目前已能进行直接的基因组Southern分析和PCR诊断。因脆性X很常见，故所有病因不明的精神发育迟缓的患儿都应考虑为患有这种综合征。普查所有怀孕的脆性X染色体携带者也是适宜的。

受累的和未受累的遗传传递男性的特征

与多数其他诊断为遗传性和染色体综合征的病人相比，患有脆性X的男子外表上一般相当正常。受诊时可识别的外表特征常多变化，诸如大或前突的耳朵，狭长的脸，高弓腭，伸展过度的关节和大型睾丸（巨睾）。儿童期巨睾很难拉出，但多数脆性X成年男性的睾丸体积在30～120ml的范围，而正常人平均为17ml。

一些受累的男孩仅有学习无能的表现。这些患儿随年龄增长而IQ有所下降。大部分成年患者的IQ在20～60范围，平均为35。脆性X与婴儿期孤独症有关，而且可能是唯一最常见的特殊生物医学发病机制。孤独症男性患者约10%患有脆性X综合征，脆性X患者中约15%被认为有孤独症。虽然并不符合孤独症的严格诊断标准，但许多脆性X男性患者具有类似孤独症的行为特征。同样，他们通

常表现为活动过度,语言迟滞,讲话方式重复,表达性语言相对缺乏以及在同家庭外成员社会交往时表现出明显缺陷。脆性X男性患者的一般神经系统特征包括静止的中枢神经系统脑病,但没有局灶性的偏侧体征和精细运动协调的损害。约20%的脆性X男病人有癫痫发作史,通常为短暂发作,抗惊厥药能有效控制。神经病理的研究表明脑的结构基本正常。显微镜下分析提示,树突发育不成熟和皮层区突触联系减少。容积MRI研究提示,后小脑与前小脑蚓部比例减小,第四脑室和后脑室体积增加。相似的MRI发现在孤独症病人也有报道。尽管刺激剂型的药物已被应用于减少活动过多并取得良好疗效,但目前对脆性X综合征尚无特殊药物治疗。早期干预和特殊的教育治疗被认为可改善发育的延迟。

脆性X综合征在几个方面呈现出异常的X-连锁遗传特点。患者正常祖父常被证明为完全性的非表达携带者。他们的标记染色体为细胞遗传学阴性,其性格和精神亦未受影响。这种基因突变虽无外显率,但仍可传递,故带有这类基因的人群称为正常传递者(NT)。所有他们的女儿(没有一个儿子)接受了他们的X染色体并不表达。NT的女儿的儿子中40%受累,而10%也是NT。

女性携带者

总而言之,约56%的女性携带者表现为细胞遗传学阳性和(或)精神受损害。而44%为阴性和精神不受损害。约90%的精神受损害的女性细胞遗传学试验呈阳性,而25%的精神未受损害的女性携带者表现有脆性位点。约30%的携带者有精神损害:三分之一为精神发育迟缓,另三分之二有轻度的学习障碍。受累的女性在算术、数学学科、数据设计和物体组装方面成绩差,而可能在词汇表达中成绩较好并有所成就。基于轻度的神经认识功能缺陷,她们可能存在情感发育上的细微缺陷。害羞和社会退缩行为在脆性X男病人的受累姐妹中常见。其他各类缺陷包括不适宜的社会性评论,不适当的情感,言语音调调节能力差,言语纠缠和奇怪的交流方式。某些女性携带者中,轻度的精神分裂症样特征和较轻的反复发作的抑郁症也有报道。

脆性X突变的分子水平研究

近年对了解突变的分子特性和开发分子诊断试验方面已有了进展。突变的位点被定于X染色体上的一小段区域,其中包括一个基因确定为FMR-1。如图1中所示,这个基因长度多变,并包含一个$(CGG)_n$重复序列,在男性病人中这个重复序列有一个巨大长度的扩增。正常的FMR-1基因包含平均约30个CGG重复,范围从5至50个。女性携带者和NT男性的这个区域有约50至200个重复序列的扩大,称为前突变。前突变的等位基因是不稳定减数分裂的。非NT女性携带者后代的这个区域扩增约200至2 000个重复序列,这称为完全突变。这个完全突变的扩增概率同前突变的大小有关。总的来说,所有完全突变的个体表现为染色体脆性位点位于Xq27.3,频率同扩增的平均大小相关。

在位于CGG重复序列上游约250bp是受累病人体内呈现特殊甲基化的CpG岛。这类CpG岛常位于基因编码区上方不远处,一般与基因启动子相关。完全突变同上游的CpG岛甲基化有关,而CpG岛甲基化与FMR-1基因mRNA的表达缺失有关。完全突变减数分裂性不稳定。它们常常包括一套异种基因的条带和痕迹,也可包括一小部分前突变大小的等位基因,可称之为镶嵌性。

分离的FMR-1 cDNA已被用来确认人脑中一个4.8 kb的mRNA。其大小相当一个1 600个氨基酸的蛋白质。基因编码区中的CGG重复序列提示存在着一个包含30个连续的精氨酸残基的蛋白质。该蛋白质区特别基本,可能代表了一个DNA连接区,而这个区域是否编码尚不确定。FMR-1序列在进化中高度保守,包括像*C. elegans*和酵母这样完全不同的生物体。

脆性X的分子生物学诊断

包括产前诊断的分子生物学诊断可在两种方法中任选一个进行。第一种方法是将探针置于CGG重复区域的侧面进行直接的基因组Southern点分析。这类探针之一为StB 12.3,以两个限制酶实施双重消化。如图1所示,第一个酶(EcoRI)的消化产生了一个在Southern点上的5.2kb带。第二个甲基化敏感酶(*Eag*I)切除CpG岛上未甲基化的DNA,产生了一个2.8kb条带,但遗留的甲基化DNA不切除。这样,一个正常女性产生一个反映其活跃的未甲基化的X染色体的2.8kb带和一个反映其不活跃的已甲基化的X染色体的5.2kb带。前突变等位基因通常在活跃的X染色体产生2.9~3.2 kb条带,在不活跃的X染色体则产生5.3~5.7kb条带。正常女性携带者通常在分析中有两成对物。患病男性通常有范围在5.8~9kb的条带或痕迹。第二种方法是应用多聚酶链反应(PCR)。脆性X突变的PCR分析迅速,且起始作分析用的DNA用量小。我们目前发展的PCR方法可显示出完全突变。

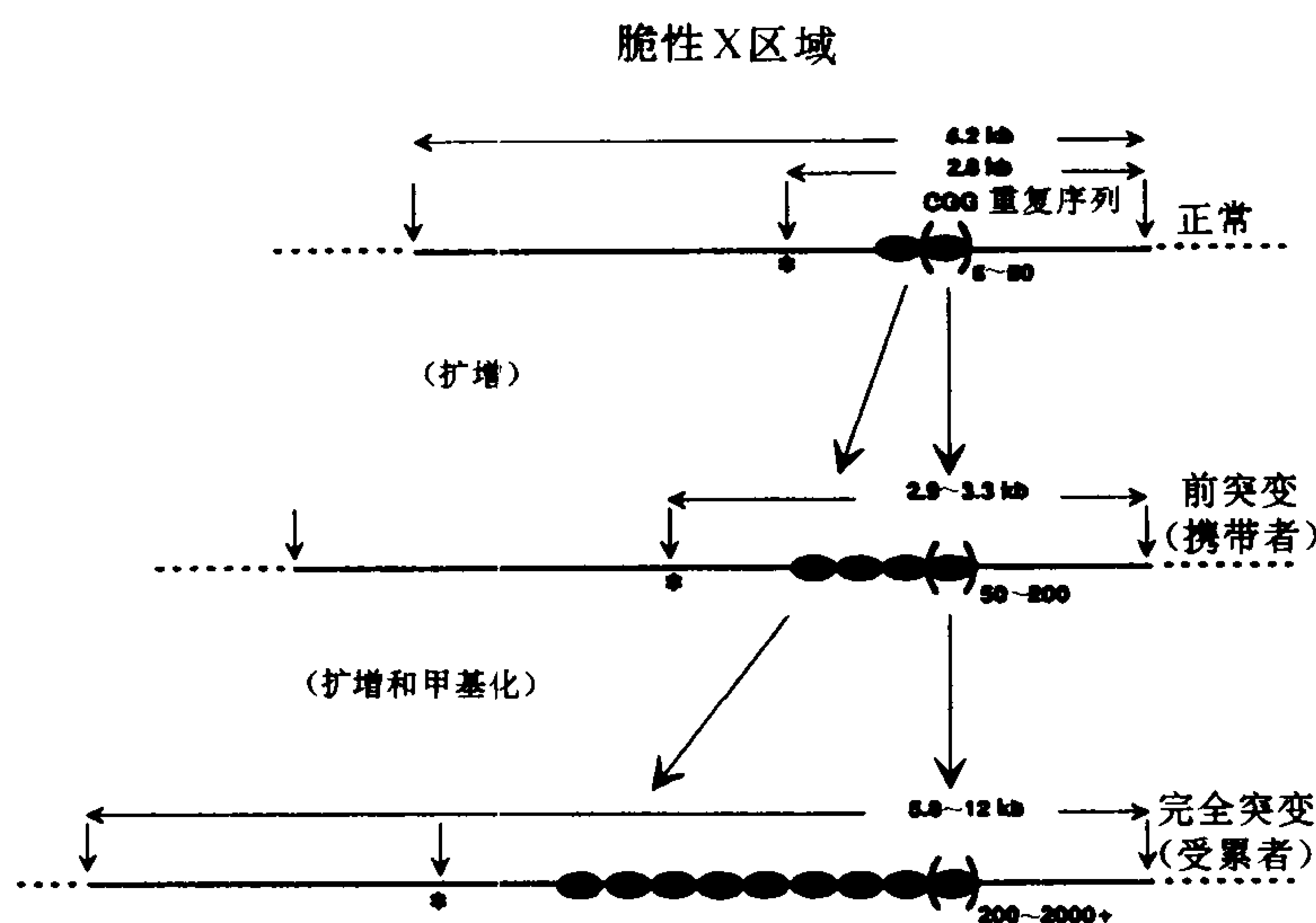


图 1　包含 FMR－1 基因的部分脆性 X 区域。基因包含携带者的 CGG 重复序列经扩增成前突变。经进一步扩增和甲基化，导致了受累个体的完全突变。使用探针 StB 12.3，随着限制酶 *Eco*RI 和 *Eag*I 的双重消化，在垂直小箭号处切割成限制性片段。DNA 的甲基化防止了 *Eag*I 在 * 位(一个 CpG 岛)的作用。只有包含有 CGG 重复区域的片段才可检出。正常个体中 5.2kb 片段在甲基化染色体中发现，而 2.8kb 片段在未甲基化染色体中发现。CGG 重复序列的扩增可使这些片段的长度增加。受累个体不仅 CGG 重复区域扩增，且 DNA 也甲基化。该甲基化防止了在甲基化敏感的(*)限制位点上的切断。

所有完全突变的患病个体都有一个携带者母亲。携带者母亲典型地有前突变，但也可虽有完全突变却未有损害。她们的父母中也几乎总有一人为携带者。尽管从前突变到完全突变的变迁十分普通，但从正常等位基因体积到前突变的长度的变迁却十分少见。这表明新的突变频率很低。直接的和 PCR 分子生物学诊断方法的发展使快速而又经济的普查计划得以建立。这对诊断脆性 X 综合征的个体与家庭很有帮助，对于协助发现携带者和产前诊断亦有俾益。对于 FMR－1 基因功能的深入了解，毫无疑问地将导致对精神缺陷的遗传学的深入理解，并最终产生新的治疗方法。

参考文献

Hagerman RJ, Silverman AC(1991): *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Research*. Balto, Md: The Johns Hopkins University Press

Pergolizzi RG, Erster SH, Goonewardena P, Brown WT(1992): Detection of full fragile X mutation. *Lancet* 339:271－272

Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Blumenfeld S, Kretz C, Boué J, Tommerup N, Van Der Hagen C, DeLozier-Blanchet C, Croquette M-F, Gilgenkrantz S, Jalbert P, Voelckel M-A, Oberlé I, Mandel J-L (1991): Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Eng J Med* 325:1673－1681

Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang F, Eussen BE, van Ommen GJB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Chastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA, Warren ST (1991): Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65:905－914

W. Ted Brown，Edmund C. Jenkins
金宇宣　译　蒋雨平　校

脑中诱导化节律及振荡

尽管是普遍存在的现象,大脑中的诱导化节律是特异的和不寻常的,在它们被发现的每一种情况都需要特定的条件。这类现象已定义为由刺激引起或调制的振荡,而这些刺激并不直接驱动连续不断的周期(Basar & Bullock, 1992)。因此它们是内源性节律,和纯粹自发的以及被动的节律不同。这种节律和诱发电位相重叠,因为有些感应节律是由离散刺激引起,可能持续数个周期,而另一些则为一种缓慢变化的状态所诱导的节律的持续调制。

"诱导节律"作为一个术语,并归入大脑振荡的范畴,只是在最近才得到认识,尽管不少例子面世已有50多年了。对它们的重新注意是由几个有趣现象的发现所引起的。例如,当一条可见条纹(其最佳朝向与该电极轨迹相重)以与其轴成直角移动时诱导节律在视皮层上产生(Gray, Singer 等, Eckhorn 等,见 Basar & Bullock, 1992)。长期以来被忽略的诱导节律兼有阵发性峰电位和慢波,通常频率在35至60Hz之间,持续时间为1s左右。相邻的皮层柱可能没有节律(如果它们偏爱的条纹相向不同);如果为异相运动的条纹所刺激,远处的皮层柱可能显示相似的但独立的节律。如果被同相运动的条纹所刺激,那么甚至相距数毫米的相同朝向调谐的皮层柱中的节律也是密切相关的。

诱导节律已在许多部位、标本和条件下,从无脊椎动物和脊椎动物中的外周和中枢神经元,从脊椎水平到皮层水平被记录到。它们明显地不是均质的而是具有确定特征的一群形形色色的反应。从哺乳类较高级皮层水平的报告数量和种类较多,尚不能确定其真实意义,这可能是取样假象,也可能反映了在更高级的神经组织中的诱导节律有较强的产生趋势。

机制也各有所不同,尽管机制在大多数情况下基本上并不清楚。分离的轴突、感受器或神经元胞体对特有的膜的去极化及其水平的反应都有一定程度的周期性变化,从每秒数周或更低到100Hz以上。有些感受器在脉冲或阶跃刺激后会产生特征频率为数百赫兹的振荡。有些节律为一个突至的时间或状态(可能是一种特定的递质)所触发。有些仅振荡数周,好像因阻尼而停止。有些似乎成为回路节律,依赖于连接性和回路的时间常数。

一个主要的变量是不同细胞群体中振荡周期间的互相关程度。在猫的视皮层中当两个细胞群具有相似的偏爱的刺激(相同朝向的运动条纹),且各自的刺激是同相运动的条纹线段(好似一个物体)时,相关系数很高。当两个条纹线段异相运动(就像两个物体)时,相关很低,这提示诱导节律在把具有属于同一物体的标志的映象"联结"在一起中起作用。然而,这样的提示值得在正反两方面的例子上作进一步的研究。从同时记录的微EEG上也得到一个相似的范围较宽的相关系数(类似于互相关,但对每个频率作计算)。其值随记录电极之间距离的增加而迅速减小;在切线方向皮层上几毫米的距离,但在法线方向仅几分之一毫米。在这样的情况下,对相关性的作用更不易显示。

诱导节律有时能在时间上很好地锁定于诱导刺激,因此在作刺激的平均重复后看起来很大;但是,接续的反应有时并不能很好地时间锁定,在平均后则消失。由于这个原因,人们怀疑许多事件相关的反应实际含有诱导节律的成分,不能被检测出是因为它太小,因而在单次测试中见不到。就像视皮层的情况一样,还有一些情况在过去的几十年可能也已被忽视了,因为注意力集中在锋电位上,而锋电位的阵发性在许多周期中放电不一致的单个单元上可能是不明显的。

诱导节律可有不同程度的规律,其变化自10Hz以下至80Hz以上。在电鱼中枢起搏细胞(为电器官放电用)出现1000赫以上的自发振荡,这些振荡为生态学上有意义的刺激所调制,是诱导节律的实例。

这些大脑节律在信息处理方面起作用的想法至少可追溯至 Bremer 和 Titeca(1940年)、Gerard(1941年)以及 Bullock(1945年),但 Freeman(1975年)陈述得更清楚。有些诱导节律具有与聚神唤醒和实施认知功能相关的 γ 波段节律(40Hz左右)。实验(见 Basar 和 Bullock, 1992)提示,γ 节律对将视网膜上兴奋模式的不同部分联结成单一物体的主观经验中起作用。这样的相关有启发性,但是并没有让人从中看出因果关系或解释具有这样的节律的其他许多情况。

对这种振荡的系统研究尚未开始。现在说是否有几种不同的亚类或许多亚类,或按特性或机制分类是连续的分级都为时过早。最近的一本书(Basar 和 Bullock, 1992)引述了数十年来众多的文献报道,并论及了若干近年的研究。

参考文献

Basar E, Bullock TH(1992): *Induced Rhythms in the*

Brain. Boston: Birkhäuser
Freeman WJ(1975): *Mass Action in the Nervous System*. New York: Academy Press

Theodore H. Bullock
梁培基 译 杨雄里 校

脑、头部恶性肿瘤与硼中子俘获治疗

^{10}B这种放射性核素有一些非同寻常的特性，使之被用作中子俘获治疗，这正如标题上写的那样。

原子分解释出中子，当其速度下降成为热中子(约 2200m/s)时，^{10}B对它即有很强的俘获能力。核反应堆中用^{10}B来控制反应速度就是利用了这种特性。对生物学家来说，同样具有意义的是其俘获中子的后果，也就是形成不稳定的^{11}B复合核，并立即分解为一个^{7}Li原子和一个He^{2+}(α粒子)，另加2.4MeV能量，由两个粒子各接受一部分。在这样的能量下，即便两种粒子中较小的α粒子也只能在组织中穿行约 14μm，因此，摄取了硼标分子的细胞在此破坏力面前首当其冲。1936 年 Locher 提出肿瘤摄取的放射性核素的中子俘获反应可能有助于其治疗。但是，直到 1950 年 Conger 和 Giles 报道百合球茎受慢中子照射引起的损伤主要是因为其含有微量的硼，才引起了 Sweet 的注意。放射性核素俘获慢中子能力的定量描述称为俘获截面，其单位是 barns，硼的俘获截面是 3900 barns。这与机体中 11 种常见元素中的另 10 种形成强烈对照，如氧是 0.0009，钾是2.05，只有含量相对较少的氯才达到了 32.5。脑与脑内肿瘤中的常见物质俘获中子而引起的组织损伤中，氢的作用最大，氯其次。

相关数据可归纳如下：

正常脑具有血脑屏障，可阻止血循环中的很多物质进入脑内。在恶性脑肿瘤中，血脑屏障要弱得多。很明显，我们需要的是一种无害的物质，只进入脑肿瘤而不进入正常脑组织，然后经过某些只针对脑的操作而使其具有杀伤力。这样，分布在身体其他部位的大量这种物质可不被改变。在 1950 年，Sweet 及其同事认为^{10}B具有这种潜能。

50 和 60 年代在 Brookhaven 国家实验室(BNL)利用两个核反应堆进行了临床治疗试验，开始是在 Farr 和 Sweet 的领导下。1960～1961 年间，Sweet 转到麻省理工学院(MIT)建造研究用反应堆时设立了一个专用手术室。在三个反应堆，选做治疗用的中子流都被限定为组织穿透力很弱的慢中子。它在脑组织中每前进 2cm 即衰减约 50%，所以在几厘米内，对肿瘤来讲就下降到亚致死剂量。反应堆治疗的所有病人均在不同的时间间隔死亡，并且几乎全部是由于肿瘤的继续生长和(或)辐射损伤。

σ_a 俘获(吸收)截面	原子＋热中子	不稳定复合核	即刻终产物
0.33	$^{1}H + n_{th}$	$[^{3}H]$	$^{2}H + \gamma$ 射线(2.33MeV)
1.7	$^{14}N + n_{th}$	$[^{15}N]$	^{14}C + 质子 P^{+}(0.6MeV)
3900	$^{10}B + n_{th}$	$[^{11}B]$	$^{7}Li + \alpha$ 粒子$^{2+}$(2.4MeV)

尸体解剖显示，MIT 治疗的 14 例病人中，10 例由于血流中尚存的放射性引起了"嗜红性"变性，使向正常脑供血的血管狭窄或闭塞。为了及时终止照射以防止这种脑缺血，我们需要知道照射时病人血循环中硼的确切含量。这在当时是不可能的，因为那时的定量方法需要 4 小时。1986 年，BNL 的 Fairchild 及同事解决了这个问题。他们用的方法是测量中子俘获后硼原子分解时伴随释放的 478keV 的γ射线。这种方法只需要几分钟时间即可在少到 1g 的标本中即给出足够精确的数值。

Fairchild 和其后的其他很多医生还改进了对快中子流和γ射线的处理。这些射线是小核反应堆专门设计的出口射出的，它们并不选择性地破坏肿瘤细胞，所以医生的目标是尽可能地滤除γ射线，同时留下足够的比慢中子能量高的中速(超热)中子，从而可以足够深地穿入有肿瘤的脑组织中。这一目标现在已经实现。

50 年代早期以后，生物学方面第一个重大的进步是由麻省总医院的 Albert Soloway 做出的。他合成了$B_{12}A_{11}SH$，这种物质比他和其他人以前合成的任何化合物被脑肿瘤摄取的量都要大，存留时间也更长。直到用这种化合物治愈了荷胶质瘤的动物后，我们的科学同行才同意用其进行临床试验。然

而,就这个计划与我们一起工作了3年的Hiroshi Hatanaka决定回日本继续进行研究。那里的医学界不支持,他却说服了当时的日本首相。尽管这需要很大的努力,他还是在称职的日本医生配合下,于1968年治疗了第一例病人。在对这例病人和随后的100多例病人的治疗中,使用的都是Soloway博士的$Na_2B_{12}H_{11}SH$。通过不倦的努力和在一些病人中获得的明显成功,他将这个完整的概念保存了下来。这些病人中最令人信服的例子是一个50岁的男性病人,在1972年确诊并手术。他具有Walker等认为对预后最为不利的7个特征,而这些特征是Walker等从17个医疗单位的脑外科手术中归纳出来的。在集中了这么多悲观征象的病人中,任何其他报告中没有一例的生存期超过5年,而这个男病人在其后的19年内一直没有神经缺陷,并且是个活跃勤劳的农民,最近的一次CT扫描仍未发现复发肿瘤。Hatanaka治疗过的病人中,有12例距大脑皮层6cm内有高度恶性的脑肿瘤,其中7例生存期达到了5年,3例超过了10年,1例在硼中子俘获治疗(BNCT)后13年已73岁,还在工作。

人们在25年多的时间里精心设计手术、X线放射治疗和多种化疗药物综合应用的研究,并得到了大量财政资助,但其效果仍很差。这也是促使神经肿瘤学家将注意力集中到BNCT上的一个动力。加州大学旧金山分校综合治疗研究组的组织者Charles B. Wilson将他们的这种研究状况简单归纳为以下几句话:"在不久的将来发展出一种更好的化疗药物的可能性不大,也许需要10年时间。现在的药物都达不到要求,必须鉴定出一种全新的药物。"

恶性胶质瘤很少扩散到脑腔外并且只有6%在颅内是多发的。同时,几乎全部都复发,并且大多数就在原发部位或很靠近原发部位。因此这种肿瘤特定的生长特性注定其适于进行BNCT治疗,并对BNCT敏感。Sweet还提出了头部另三类肿瘤适于进行这种治疗的证据。这些肿瘤中最常见的是头面深部肿瘤,如喉部、窦腔和耳部的肿瘤。这些肿瘤中的85%~90%在转移前即诊断出来,但根治手术很少能将它们从原发部位完全切除。限制常规放射治疗剂量的因素主要是怕损伤与这些肿瘤相邻的大脑额叶、颞叶和脑干。这些区域不会被肿瘤浸润,具有完整的血脑屏障,因此从保护脑这方面说很适于进行BNCT治疗。出于同样的考虑,当脑膜瘤浸润颅底、脑神经或恶变时,也很适于BNCT治疗,一些垂体肿瘤也适于进行BNCT治疗。

每一种硼化合物在向正常脑浸润的肿瘤细胞带内部及其周围的分布是很重要的,但目前还不清楚。这些肿瘤细胞是硼的俘获放射需杀伤的。目前的资料都来自于肿瘤块,也就是神经外科医生切除的那种组织。到目前为止最好的证据来自一个病人的尸体解剖。这个病人患了一种极度恶性的成胶质瘤,延脊髓全长,一直种植到马尾的神经根。病人去世前一天注射了$B_{12}H_{11}SH$,Slatkin等做了α粒子放射自显影,显示这些种植灶中都充满了$B_{12}H_{11}SH$。

最近最鼓舞人心的结果是BNL的Joel、Coderre、Slatkin三位博士及其同事得到的。他们的脑肿瘤大鼠模型,肿瘤持续生长,在22~24天时大鼠死亡。他们发现当使用$Na_2B_{12}H_{11}SH$的二聚体时,肿瘤浓集的硼量加倍,持续时间也明显延长。肿瘤中硼的含量大约是正常脑组织的13倍。在10只放射治疗的大鼠中,6只一直活了下去,后来死于其他原因。其他三个组中,每个组内相似数目的对照动物均在一到两个月内死亡。这是目前最成功的、有手术、放射和(或)化疗中的每一种单用及任一种组合使用做对照的动物胶质瘤研究。之后,还发现了两个很让人高兴的事实。第一是Coderre博士使用苯丙氨酸硼作为硼载体,对荷胶质肉瘤的大鼠进行放射治疗,得到了相似的生存期,而这些大鼠和Joel博士使用的相似。Tufts-MIT中由Zamenhof和Harling领导的研究组对荷胶质瘤小鼠进行研究,证实了上面的结果并提出了临床试验方案。最后,Joel和同事尚未发表的研究结果显示给荷胶质肉瘤大鼠注射硼化合物前先注射一种三肽,可使肿瘤对硼化合物单体和二聚体的摄取总量增加,并使对毒性较小的单体的摄取超过二聚体。

目前放射剂量的限制由正常脑血管对流过它们的硼量的耐受能力决定。Slatkin及同事发现血中硼化合物单体与二聚体大部分与白蛋白相结合。用标准的血浆分离法可部分去除血浆蛋白质,这种操作是安全的。这样,对脑的放射剂量可相应增加。

总之,最近的大量发现明显地给成功治疗脑及其周围的一些恶性肿瘤带来了希望。

参考文献

Coderre JA, Joel DD, Micca DL, Nawrocky MM, Slatkin DN(1992):Control of intracerebral gliosarcomas in rats by neutron capture therapy with p-boronphenylalanine. *Radiat Res* 129:290－296

Hatanaka H. ed(1986):*Boron-Neutron Capture Therapy*. Nigata, Japan: Nishimura. p 463

Joel DD, Fairchild RG, Laissue JA, Saraf SK, Kalef-

Ezro JA, Slatkin DN(1990): Boron neutron capture therapy of intracerebral rat gliosarcomas. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 87:9808–9812

Slatkin DN(1991): A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. *Brain* 114:1609–1629

William H. Sweet
周志平 译 陈宜张 校

脑移植,遗传工程

神经元的移植为施加众多的药理学活性物质提供了一种强有力的新技术,也使人们能够回答有关脑功能的基本原理和在神经生物学临床应用中的一些根本问题。移植细胞的作用机制各不相同,包括(1)提供营养或趋向性分子;(2)神经递质或激素的分泌;(3)经突触介导的神经递质的释放;(4)起桥梁的功能,使再生轴突从损伤处的近端向远端生长。然而,能用于移植的供体细胞的类型和年龄取决于其在体内是否能长时间存活,并持续产生功能性物质。在脑移植中,胎儿神经组织已被证实是最成功的供体组织,在许多情况下,移植成功的程度不容置疑且极为显著。使用这些细胞的限制因素包括可用的细胞数量,特异神经元表型的纯度,以及为移植物的存活和功能进行免疫抑制的需要。最后,关于使用胎儿组织的伦理和政治上的争论也阻碍着这种实验方法的临床应用。

不同类型的细胞,包括许旺细胞、神经胶质细胞和外周神经元,已用于移植。例如,自体的肾上腺嗜铬细胞作为多巴胺源已用于治疗帕金森病。虽然应用胎儿肾上腺细胞已获得了一定的成功,但在无外源营养性供给的条件下,成年嗜铬细胞并不能存活或不能很好地行使功能。寻找易于入手的细胞类型进行脑内移植以替代丧失的脑功能是一个总的策略,这种策略要求身体的其他部分不因没有这些细胞而受影响,而移植的供体细胞将存活一定的时间并产生足量已失去的分子以弥补已失去的或缺损的功能。

将基因转移到适当的细胞型中,并将这些细胞作活体脑内移植可以满足上述要求(图1)。这一方法包括下列基本步骤:(1)选择合适的转移基因,其表达与该中枢神经系统疾病有关;(2)从原代或传代的培养细胞系中制备供体细胞;(3)选择或制备合适的载体;(4)将基因有效地转移至供体细胞;(5)评估有效的基因表达产物,对转移基因作体外选择和分子生物学定性,以对其是否成功地表达作出判断;(6)作脑内移植;(7)验证转移基因在宿主动物中产生所需的表型作用。基因转移和脑内移植相结合证明是治疗一些中枢神经系统疾病(如帕金森病)的有效措施。

合适转移基因的选择

对用于不同模型系统的合适转移基因的选择有几项标准。目的基因完整的cDNA序列和监测基因表达的适当标记物必须具备。另外,基因产物应产生一种可测量的作用,该作用可被已有的方法所监测。对中枢神经系统移植,有两种转移基因特别令人感兴趣。首先,在一个模型系统中生长因子的基因可用于研究其在神经元发育或再生中的作用,或者对延迟或预防神经退行性疾病中的作用。其次,特异分子的神经退行性丧失能被编码神经递质的基因所替代。在这一模型中,经过多步生物合成途径进行的神经递质的合成,需要多种宿主酶的参与(图2)。

合适供体细胞的制备

选择用于遗传修饰和脑内移植的合适的细胞有下列几项标准。首先,用于基因转移的细胞应是易于转染的,许多传代细胞系符合这一标准,包括神经元源细胞(如C6神经胶质瘤和NS20Y成纤维细胞瘤)和非神经元源细胞(如成纤维细胞-208F和鼠-1),或者从供体的活检(包括皮肤活检或从胎儿及新生儿的脑的活检)所获得的原代细胞。第二个标准是,这些细胞不仅应该在体外保持活性和表达导入的基因,而且在移植入脑后仍具有上述性质。

一种中枢神经系统疾病的成功的基因治疗需要在细胞间形成特有的突触联系。神经元源性细胞可用于该目的。但是,神经细胞不能复制,它们对于基因转移所必需的病毒感染有不应性,这就限制了其应用。最近,关于海马神经元并不死亡的研究提示,现已具备能复制的神经细胞培养系统,可先用于体外基因的导入,再进行活体植入。这样的神经元可能对逆转录病毒载体或其他的病毒载体的有效转导是易感的;如果它们保留了神经元的特性,那么它们在植入脑后可与其他细胞建立突触联系。另一种能有效利用的方式是,将基因导入尚处于发育早期的分裂的神经元中。然而,很难预料这些细胞在体内能建立突触联系,因为这些细胞在移植和突触联系建立前所受到的任何发育或功能上的约束,都将影响这种功能。

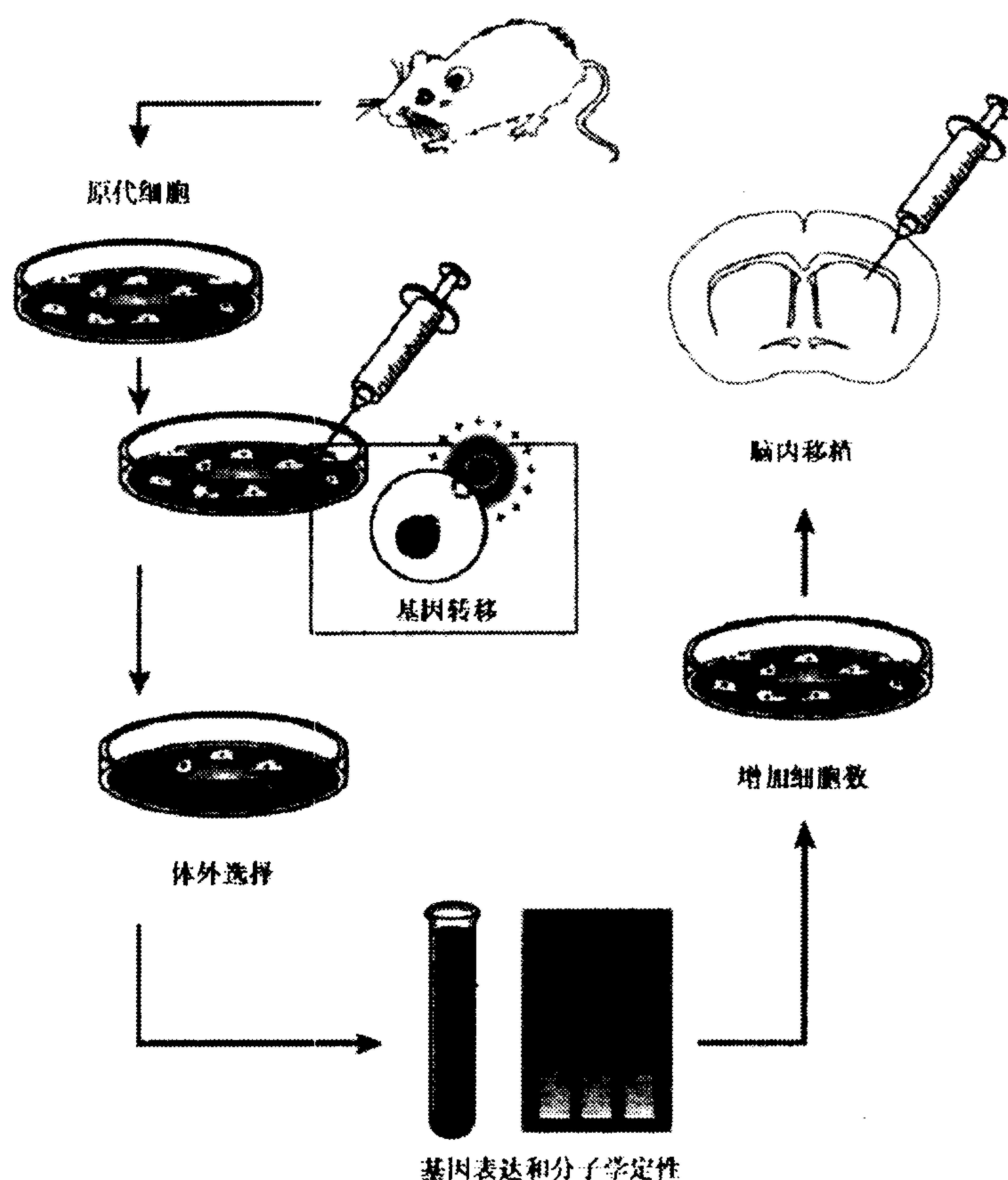


图 1 基因转移和脑内移植技术步骤的模式图。从皮肤活检获得的原代皮肤成纤维细胞，经遗传修饰以表达目的基因。经筛选和测定，确定基因表达已成功以后，让修饰的细胞增殖至所需的量，然后移植入供体动物的脑中。

非神经元细胞的易于得到，又具有可复制特性，这为移植提供了细胞源。但是，它们的使用阻止了与宿主靶细胞的特异神经联系的发育。因此，体内供体细胞或靶细胞的表型作用会通过所需基因产物或代谢物的扩散而实现，这种扩散可能经由连接“代谢协同作用”，或经由靶细胞的供体细胞所分泌的基因产物或代谢产物的摄取而进行。另一种可能是，供体细胞可以通过表达一个新的基因产物及把一种神经毒素加以代谢或清除而作为毒素洗涤槽起作用。

获不死性的细胞或肿瘤细胞已被用作脑内移植的供体细胞。最近的焦点已转移到自体细胞的存活研究上。应用这些细胞有几个优点，它们毋需从中枢神经系统派生，其选择仅仅取决于它们能在体外生长并易于被操纵，以及作为移植物能存活。此外，可以避免许多与移植排斥反应有关的免疫学问题。虽然皮肤成纤维细胞并不最适于脑内移植，但具有如下几个优点：(1) 易于从皮肤活检中获得；(2) 易于进行遗传修饰；(3) 能作为移植物在中枢神经系统中存活；(4) 它们是分泌型细胞，因此能不断地分泌许多转基因产物。

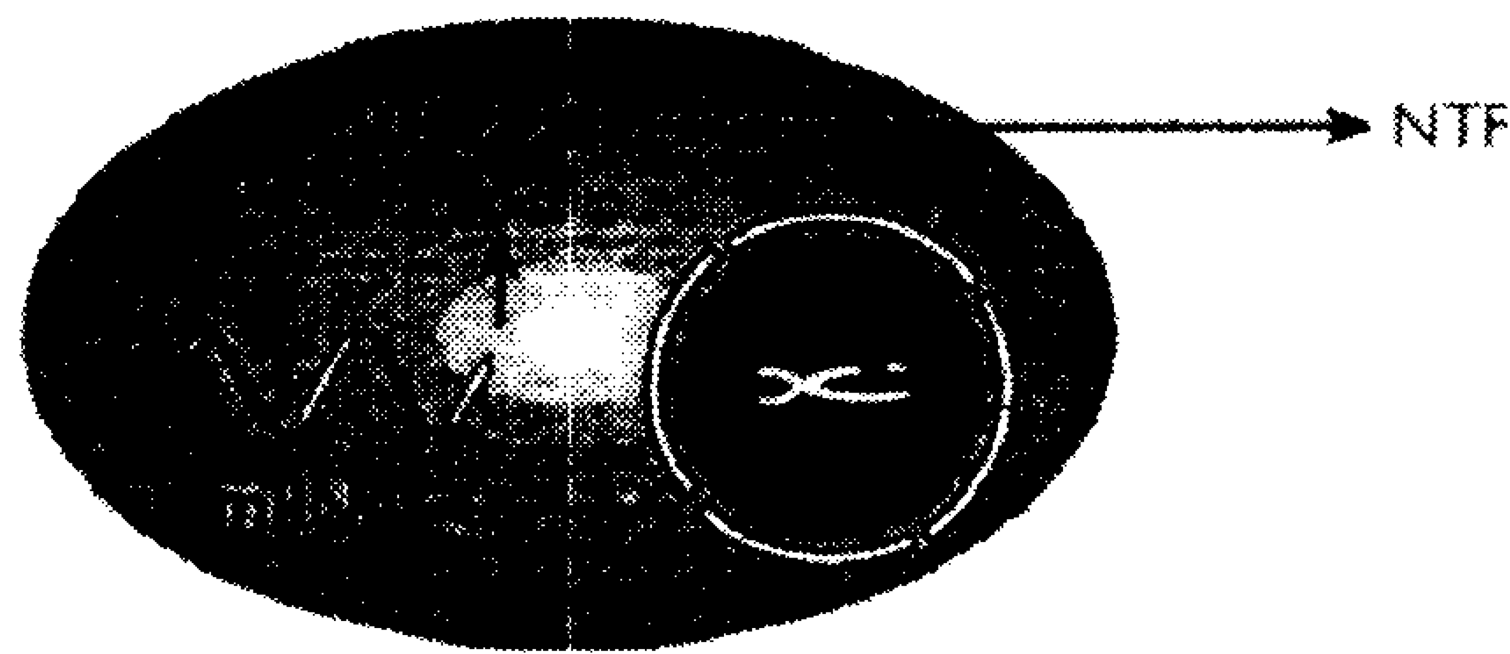
合适载体的选择和基因转移方法

真核细胞能自发地摄取 DNA，并将其一部分整合入染色体 DNA。但是，这个过程效率极低。为了克服这一问题，目前已发展了大量的理化方法，来易化自体外将基因导入真核细胞。这些方法包括硫酸钙沉淀法、脂染法、电穿孔法、微量注射法，及采用逆转录病毒载体。或许最常用的是逆转录病毒转染的基因转移法。亲神经的病毒作为基因转移载体已被用于非复制性神经元细胞。但是，它具有毒性，并有潜伏期，这些技术上的困难正在减缓其发展的进程。

体外和体内转基因的表达

中枢神经系统疾病的特性决定了可利用基因治疗方法来处理这类疾病。例如，治疗的方法可以包

神经营养因子



神经递质

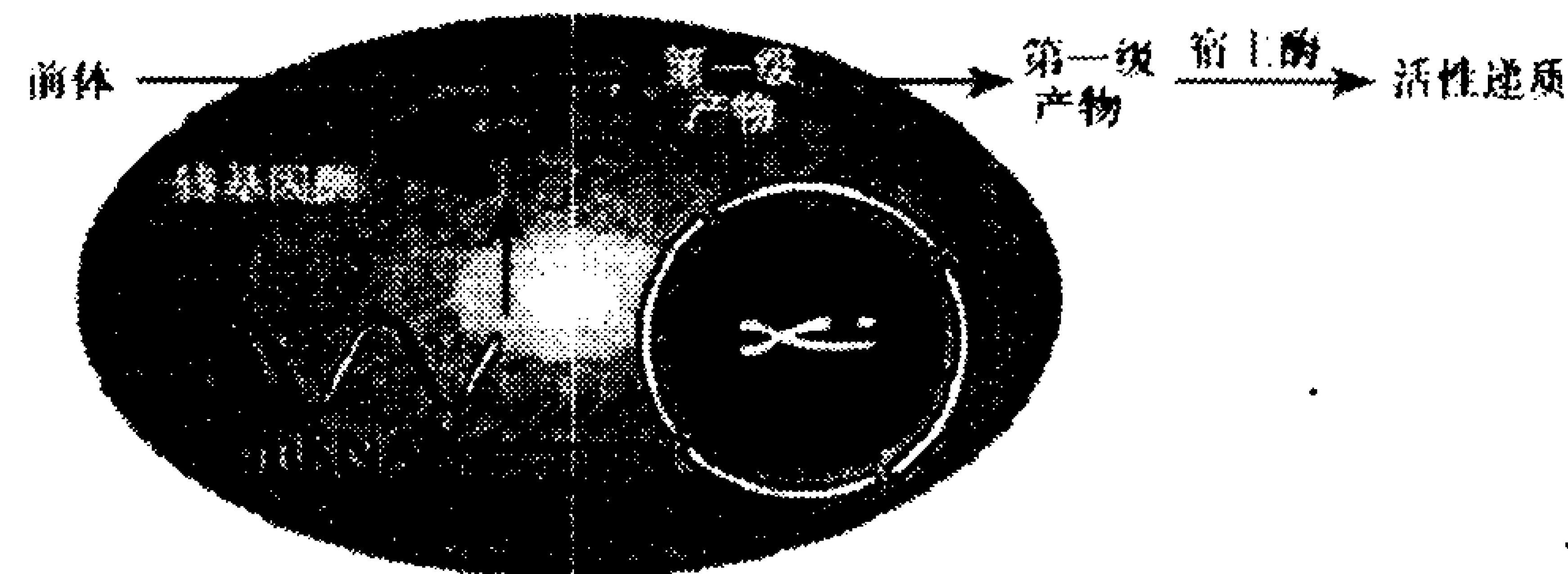


图 2 显示从遗传修饰细胞获得神经营养因子和神经递质的途径的模式图 对神经营养因子而言,mRNA 被翻译成一种由这些细胞所释放的蛋白质产物。但对某些神经递质而言,所合成的蛋白质是一代谢中间产物,当其从细胞中释放后,与宿主酶相互作用,产生有活性的神经递质。

括,提高特异基因产物的量,或提供某些分子,这些分子有益于受损的神经元。两种研究得较清楚的模型可以用来观察遗传修饰细胞植入脑后的功能效应。在第一种模型中,生长因子的基因(如神经生长因子 NGF)已被用于探寻参与神经元发育和再生的物质,或其对预防或延缓神经元变性的作用。另一种模型中,由神经变性引起的特异性分子的缺失已为编码神经递质或调制物——特异酶的基因所替代,例如,利用酪氨酸羟化酶(TH)治疗帕金森病的模型。很清楚,对附加的转基因或转基因的组合将在今后加以研究。

将获不死性的,经遗传修饰后表达 NGF 的成纤维细胞移植入脑内,结果显示,生长因子可以向损伤的大鼠隔区的胆碱能神经元提供营养性物质。最近,表达 NGF 的原代成纤维细胞已经成功地用于移植。表达 TH 的获不死性的成纤维细胞和原代的成纤维细胞均已用于治疗帕金森病的模型中。从这些细胞释放的儿茶酚胺缓解了多巴胺耗竭大鼠由于阿朴吗啡诱导的旋转。

虽然在应用遗传学修饰的细胞方面已取得了有限的成功,但仍有很多问题有待解决。必须确定移植前细胞的状态对于转基因的表达和细胞在移植块中的生存是否重要。进而,在某些条件下,用某些特定的细胞,确定悬浮的细胞是否能够固定于骨架中也是重要的,这有利于细胞的存活并降低细胞的游走。此外,细胞的注射部位(脑实质内或脑室内)对于细胞的生存和基因的表达也是至关重要的。最后,细胞的长期存活和稳定的、或更易调控的基因表达也是有待于解决的重要问题。

总结和结论

在中枢神经系统中遗传修饰细胞的移植已经成为一种有希望的基因治疗手段。其优点在于能设定细胞产生感兴趣的因子,定点施于脑内的限定的区域内,以及有可能通过自体细胞的移植而降低免疫排斥反应。众多研究显示,遗传修饰细胞在中枢神经系统中可存活,能合成和释放所需的物质,并具有功能性作用。然而,在脑内这些细胞的存活取决于所用细胞的类型,而获得稳定、长期的转基因表达仍是尚未解决的问题。在基因转移和移植技术的方法学上的进一步改进,诸如移植细胞的长期存活和转基因表达,可能会为治疗神经退行性疾病形成新的策略。

参考文献

Gage FH(1990): Intracerebral grafting of genetically modified cell acting as biological pumps. *Trends Pharmocol Sci* 11:437 - 439

Gage FH, Fisher LJ(1991): Intracerebral grafting: A tool for the neurobiologist. *Neuron* 6:1 - 12

Gage FH, Kawaja MD, Fisher LJ(1991): Genetically modified cells: Applications for intracerebral grafting. *Trends Neurosci* 14:328 - 333

Miller AD(1990): Progress towards human gene therapy. *J Amer Soc Hematal* 76:271 - 278

Jasodhara Ray, Fred H. Gage
吕　敏　译　杨雄里　校

高血钾型周期性麻痹

周期性麻痹是以急性肌无力发作伴血钾水平轻度改变为特征:高血钾型时血液中钾水平上升,低血钾型时血钾水平下降。本病的上述每种形式中,肌肉无力麻痹是由于去极化引起肌细胞膜无兴奋性。周期性麻痹可继发于内分泌疾病或肾病的血钾水平变化,也可能是外显率几乎为100%的常染色体显性原发遗传病。原发的周期性麻痹是罕见疾病:低血钾型发病率估计为1/100 000,高血钾型更少见。

由Gamstorp于1956年首先描述的高血钾型周期性麻痹是遗传性的发作性肌无力。典型患者10岁以前发病,感冒、剧烈运动后休息、禁食或服用钾盐后继发肌肉无力。急性发作时常伴随肌肉强直(收缩后肌肉僵直),持续10min至1h;发作频率由每日一次至每星期一次不等;有的白天发作,有的傍晚发作。多累及下肢,少数病例伴有心律失常。反复发作者可在晚年因不可逆的空泡性肌病导致持续性的肌无力。

高血钾型周期性麻痹的诊断主要依靠临床。对受累家族中成员或散发病人进行肌肉活检仅发现有空泡性肌病。肌肉活检可排除其他原因的肌强直综合征。服氯化钾可诱发症状,但此诊断方法的安全性尚难定论。

严重发作的治疗系静脉注射10%葡萄糖和皮下注射胰岛素20单位,同时进行心电监护和血糖、血钾的监测。预防性治疗一般采用常年含高碳水化合物的饮食,并避免饥饿、受寒和过分疲劳。如果这些预防措施无效,利尿剂如醋氮酰胺或噻嗪类药物则常能有效地预防肌无力发作。5岁以上的患者均可每日服用这些药物。

近年对高血钾型周期性麻痹的病理生理学研究有很大的进展。在横纹肌中,细胞膜动作电位的产生是由于电压敏感性钠和钾通道的连续开放与关闭。在1987年,Lehmann-Horn和Rüdel证实:体外存活的高血钾型周期性麻痹患者的肌纤维中对河豚毒素敏感的钠流可由细胞外钾离子浓度轻度增加而激发,而在正常人身上则不足以打开电压闸门钠通道(voltage-gated sodium channels)。在脑和肌肉中,电压闸门钠通道呈不同的形式。在横纹肌中,存在两种电压闸门钠通道:一种是胎儿型电压闸门钠通道,对于河豚毒素不敏感,在未成熟和去神经支配的肌肉中表达;另一种是成熟型电压闸门钠通道,由河豚毒素阻断,在成熟的和去神经支配的肌肉中表达。肌肉特有的钠通道由两个亚型组成:α-和β-亚单位,但α-亚单位负责大多数电压闸门钠通道的活性。事实上,成人型钠通道的α-亚单位在体外可独自形成被河豚毒素阻断的电压闸门钠通道。在各种不同的种系中离子通道高度专一。所以,用大鼠的成年型α-亚单位肌肉钠通道的基因序列来设计引物,通过聚合酶链反应,从人肌肉制备的互补的DNA中分离出类似人的那部分通道。探针(HNa2)可确定人类中的限制性片段长度多态性,还可用于表现为高血钾型周期性麻痹大家族的遗传连锁分析。在高血钾型周期性麻痹和由HNa2确定的位点(SCN4A)之间发现有一种不伴重组体的紧密连锁。SCN4A的位点随后被发现同生长激素(GH_1)的位点紧密连锁但不伴重组体,位于17号染色体的长臂(17q22 - 24)。相应地,GH_1的位点同高血钾型周期性麻痹的位点连锁但不伴重组体。这些结果最有吸引力的解释是,高血钾型周期性麻痹的遗传缺陷位于为成人肌肉特有的钠通道α-亚单位编码的基因。

证实高血钾型周期性麻痹病人肌肉钠通道基因缺陷需要分子损害的确凿证据。突变动物含有不正常的钠通道基因,这有助于理解高血钾型周期性麻痹的病理生理学和某些病人中肌病恶化的发展基础。低血钾型原发性周期性麻痹的病因缺陷已排除钠通道基因的等位基因突变。根据是否产生于原发性的钠通道基因缺陷,且最终通过特殊种类的钠通道基因的等位基因突变,也有可能将周期性麻痹和其他肌强直综合征如先天性肌强直或Schwartz-Jampell综合征进行分类。

注:撰写本节时钠通道基因突变已被证实。(参考文献:

Barchi, 1992)

参考文献

Barchi RL(1992): Sodium channel gene defecs in the periodic paralyses. *Current Opinion in Neurobiology* 2:631 - 637

Fontaine B. Khurana TS. Hoffman EP, Bruns GAP. Haines JL, Trofatter JA, Hanson MP, Rich J. McFarlane H, McKenna-Yasek D. Romano D. Gusella JF, Brown RH Jr(1990): Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α-subunit gene. *Science* 250: 1000 - 1002

Gamstorp I(1956): Adynamia episodica hereditaria. *Acta Paediatr* 45(suppl.)108: 1 - 126

Lehmann-Horn F, Küther G. Ricker K. Grafe P. Ballanyi K. Rüdel R(1987): Adynamia episodica hereditaria with myotonia: Anon-inactivating sodium current and the effect of extra-cellular pH. *Muscle and Nerve* 10:363 - 374

Trimmer JS. Cooperman SS. Tomiko SA. Zhou J. Crean SM. Boyle MB. Kallen RG, Sheng Z. Barchi RL. Sigworth FJ, Goodman RH. Agnew WS. Mandel G (1989): Primary structure and expression of a mammalian skeletal muscle sodium channel. *Neuron* 3:33 - 49

Bertrand Fontaine, James F. Gusella,
Robert H. Brown, Jr.
金宇宣 译 蒋雨平 校

疼痛是一种学习过程

外界环境对所有活的生物是一种潜在的伤害性刺激。为了生存必须具有发现和确定有害刺激以启动逃避反映的能力。所有主要的动物门类都存在这种防御体系，而痛反应是从逃避反应进化而来的。单细胞生物可以从危险环境中逃脱。在多细胞生物，随着特化的神经系统出现，使精确而协调的逃避反射表现得更为突出。例如，简单的无脊椎动物有能区别高低程度不同刺激的感觉神经元，一旦发现高强度刺激，则激活运动神经元，从而使身体与接触部分产生避开刺激的运动。在脊椎动物，这种逃避反射发展成一种特定的节段反射，即屈收反射，有害刺激引起相应的屈肌收缩而与之颉颃的伸肌舒张。引起屈收反射的感觉信号还激活上行至脑的通路，在脑内产生一种不愉快、不舒服、痛苦或难以忍受的感觉，这就是我们所说的疼痛。

生理性疼痛

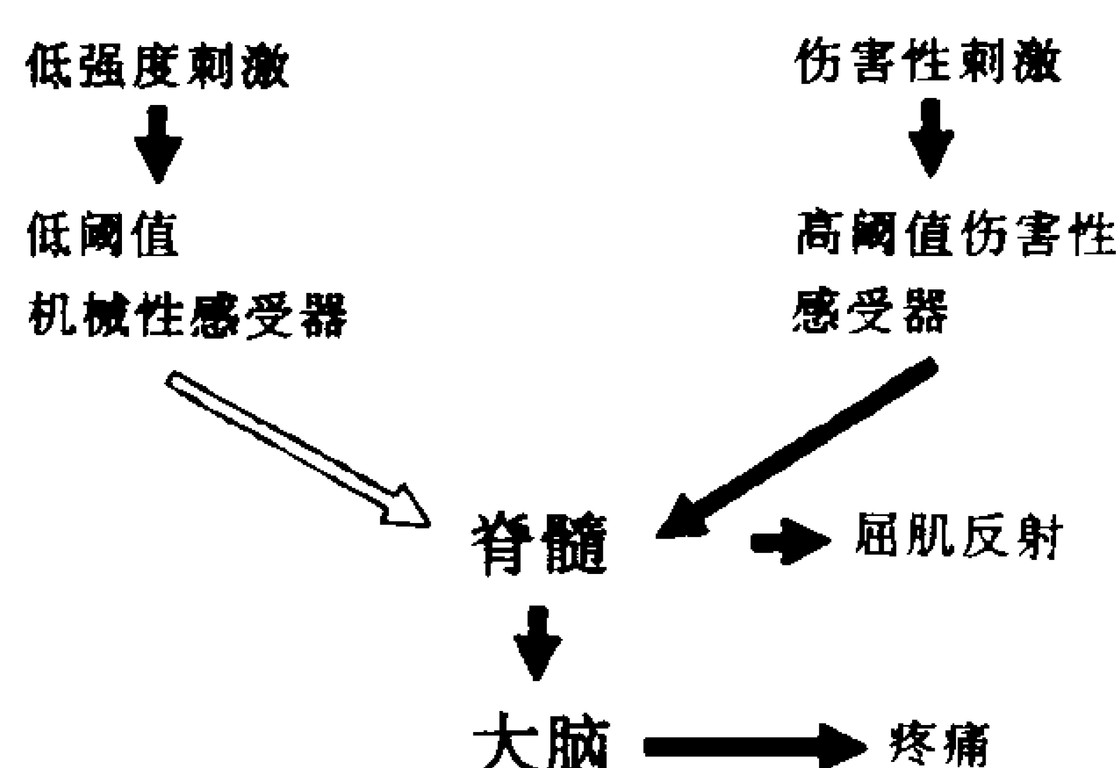


图 1 生理性疼痛。正常情况下，痛仅由强烈或伤害性刺激激活高阈值痛感受器产生(实心箭头)。激活低阈值机械感受器的低强度刺激，不能产生屈收反射和痛觉(空心箭头)。这个系统作为环境中潜在危险的一种警告。

伤害性刺激引起的逃避反应和痛感觉代表一种早期警告系统。痛觉是一种高度适应的感觉，它可以防止过多的刺激和减少组织损害。日常生活中，我们随时可因接触太硬、太热或太冷或含有过敏性化学物质的东西而产生痛的感觉。那些由于缺乏初级传入纤维引起先天性痛觉缺失的病人，因其警告系统缺失，从而导致可怕的残疾。痛觉是一种真正的生理性感觉，有明确的感觉阈值，明显的刺激反应关系，及执行其功能的高度特化的神经结构。

生理性痛觉反映了初级感觉神经元分化的程度。那些被低强度或非伤害性刺激激活的初级感觉神经元与那些阈值仅为较强的、损害或伤害性刺激激活的神经元有明显的不同，后者称为伤害性感受器。这种功能的特异性是源于两类不同传入纤维中枢末梢的解剖学分布，它们各终止于脊髓背角的不同区域。这种功能特异性与中枢神经系统的传入末梢的躯体性分布一起，为特殊感觉从初级传入纤维至背角神经元的顺序传导提供了结构网络。背角神经元感受特性是包括许多细胞的低和高阈值传入的聚合所决定。这表明上行通路携带复合信号，以及疼痛感受的泛化是由于那些也对非伤害性传入产生反应的中枢神经元产生的活动。然而，无论涉及哪种感觉过程，执行中都具有各自的特征，根据经验，我们能容易地预测哪种刺激可能产生疼痛。通过联

想我们可识别某类刺激可能伴随痛觉,从而试图躲避这种刺激。

这是疼痛作为一种学习过程的第一方面。某种刺激和不愉快感觉间的联想足以强化我们将所引起的反应的性质赋予这种刺激,如谈及的疼痛。这实际上是一种推测,即某种传入可能产生一种特殊类型的感觉经验。当我们晃一枚针或甚至提及牙科医生时,我们多数人会不由自主地退缩。这种联想学习的形式在人类达到最复杂又完善的境界。例如,作为我们探索环境能力的一部分,通过发展工具或者采用对策(如保护性衣物),我们已经学会能控制潜在的伤害性刺激。

疼痛作为学习过程的第二方面,从进化观点看是相当原始的。相关的疼痛不是作为警告信号,而是另一种意义的信号,即已发生明显症状的损伤及需要恢复或复原的信号。这是一种临床上常出现的疼痛类型,人在手术后的疼痛,其性质完全不同于生理性疼痛。关键区别在于引起这种疼痛所需的刺激强度减弱。这种疼痛可为正常情况下被认为是非伤害性的刺激引起。对伤害性刺激的反应增强(痛觉过敏),其敏感性会从伤害的部位扩散到非伤害区域。综合这种感觉变化产生了手术后疼痛过敏的现象。从目的论看,这类疼痛的作用有助于恢复即防止伤害部位接触任何伤害和非伤害刺激直至痊愈。临床上,肢体受伤或风湿引起关节固定时,表现出跛行和维持屈曲状态以避免进一步刺激。

这种疼痛形式令人感兴趣的原因是由于它是神经系统功能活动或者是应用依赖的结果,这也是一种学习的形式。两种一般应用依赖的学习形式可见于大多数动物的躯体感觉系统。这两种形式参与以往传入引起的变化,换句话说,目前的反应依赖于以往的传入,这也是记忆的一种形式。第一种形式是因对躯体表面同一部位给予同样刺激所引起的逐渐降低的反应,这是一种抑制现象。第二种形式是随着给予重复刺激,其反应逐渐增加,这是一种过敏现象。总之,抑制易见于非组织伤害性刺激,而过敏常伴随强刺激产生。抑制可使动物处于一种安全的环境而不持续对非伤害性刺激产生反应。过敏则使动物对任何刺激尽早察觉和反应,或者用比正常更过激的方式对待以往曾经遇到的伤害性刺激,这也正是组织损伤后修复常出现的现象。

痛觉过敏是由于高阈值痛觉感受器驱动的痛系统转换成低阈值痛感受器和非痛感受器介导的痛系统。有两种机制起作用,一是外周痛觉末梢传导敏感性的变化,二是分别代表外周和中枢的过敏性脊髓神经元敏感性的变化。外周性过敏来自组织损伤和炎症引起的传入末梢化学物质释放的变化(图2)。真正的分子机制还不清楚,但缓激肽、前列腺素、5-羟色胺、组织胺、钾离子和氢离子协同地作用以增强敏感性。炎症过程还可募聚或促进交感传入和初级传入末梢间的相互作用,嘌呤、去甲肾上腺素和类花生酸可引起两类神经元间的信息交流。

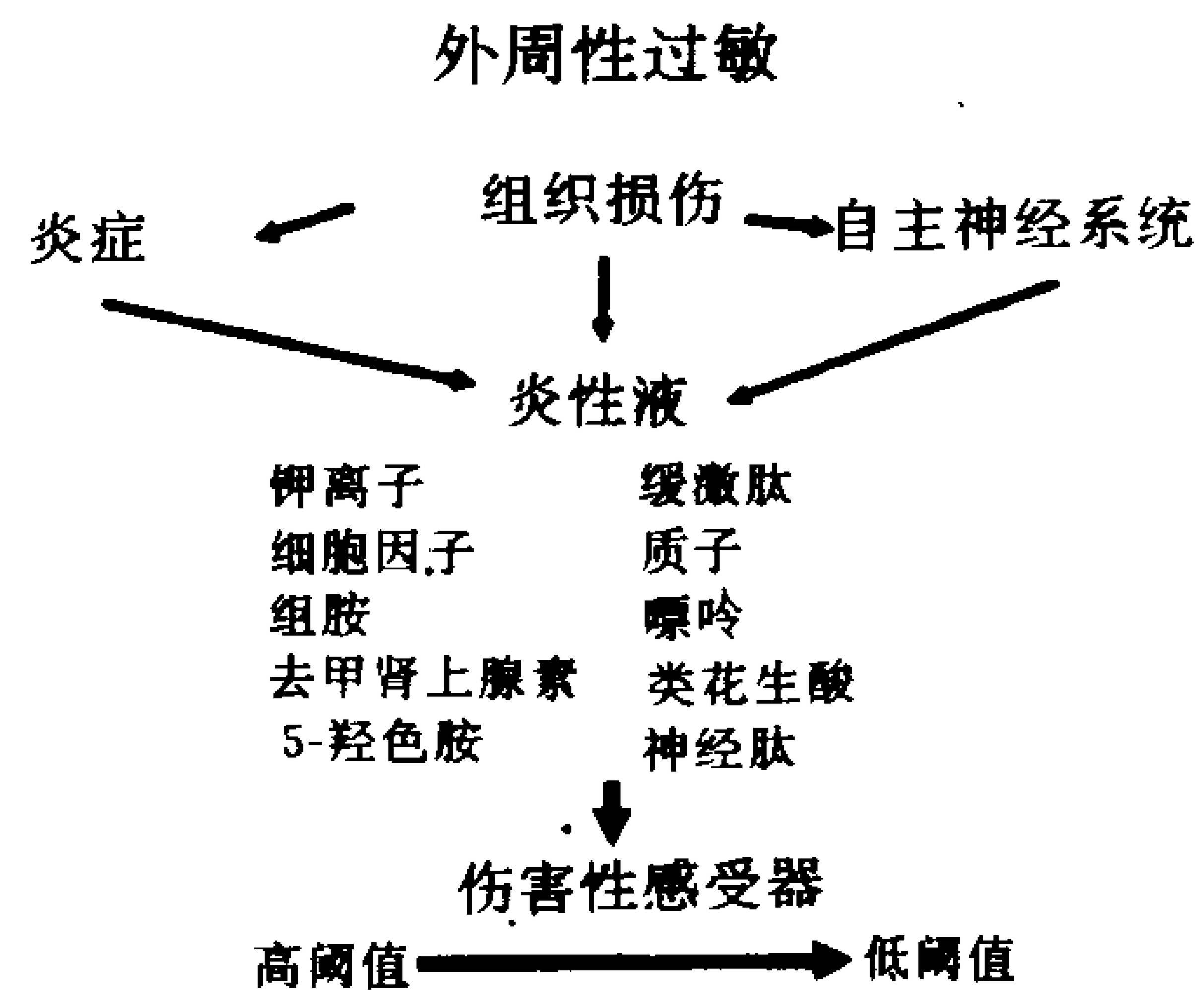


图2　临床疼痛1:外周性过敏。炎症情况下,痛产生时阈值降低的机制之一是由于炎性液作用于外周末梢,感受器传导敏感性增强,这使低强度刺激激活了组织损伤部位的痛感受器。

中枢性过敏是背根神经元的一种超敏状态,这种神经元可为痛觉传入激活,后者比始发传入持续更长的时间(图3)。详尽的细胞和分子机制目前尚不清楚,但中枢似乎是传入纤维引起的慢突触电位总和的结果。这些慢突触电位通过激活NMDA和缓激肽受体使初级传入纤维释放谷氨酸和神经肽,并且能与重复传入冲动共同作用,产生持续或累积的极化。这种极化在刺激结束后可持续几分钟。在累积去极化过程中激活的配体和电压依赖的两种离子通道可改变靶神经元内的第二信使水平,如升高细胞内钙或改变GTP结合蛋白。通过即刻早期基因产物的表达,这些作用反过来又直接或间接激活蛋白激酶基因表达的变化。

因此,有推测认为,某些传入冲动的短暂激活,可使背角神经元的反应性质产生长时的变化。变化范围可从几分钟(膜的去极化)到几小时(蛋白激酶的激活)甚至几天(基因表达)。确切地说,究竟是什么原因引起脊髓神经元反应性增强还不清楚:是增加受体敏感性而改变离子通道动力学呢?还是通过调节突触前递质的释放?可以肯定的是,损伤性的外周刺激使背角神经元接受区性质发生明显变化,

这些变化包括阈值降低,反应性增强及反应面积扩大,它们与痛觉过敏的临床变化平行,其原因是正常背角神经元的接受域由阈上和阈下传入组成。细胞兴奋性增强或其传入的突触效应增加引起阈下传入叠加,从而产生阈上刺激的反应,改变了细胞的传出冲动,这些包括对可引起疼痛感觉的低阈值初级传入的异常反应(图 3)。

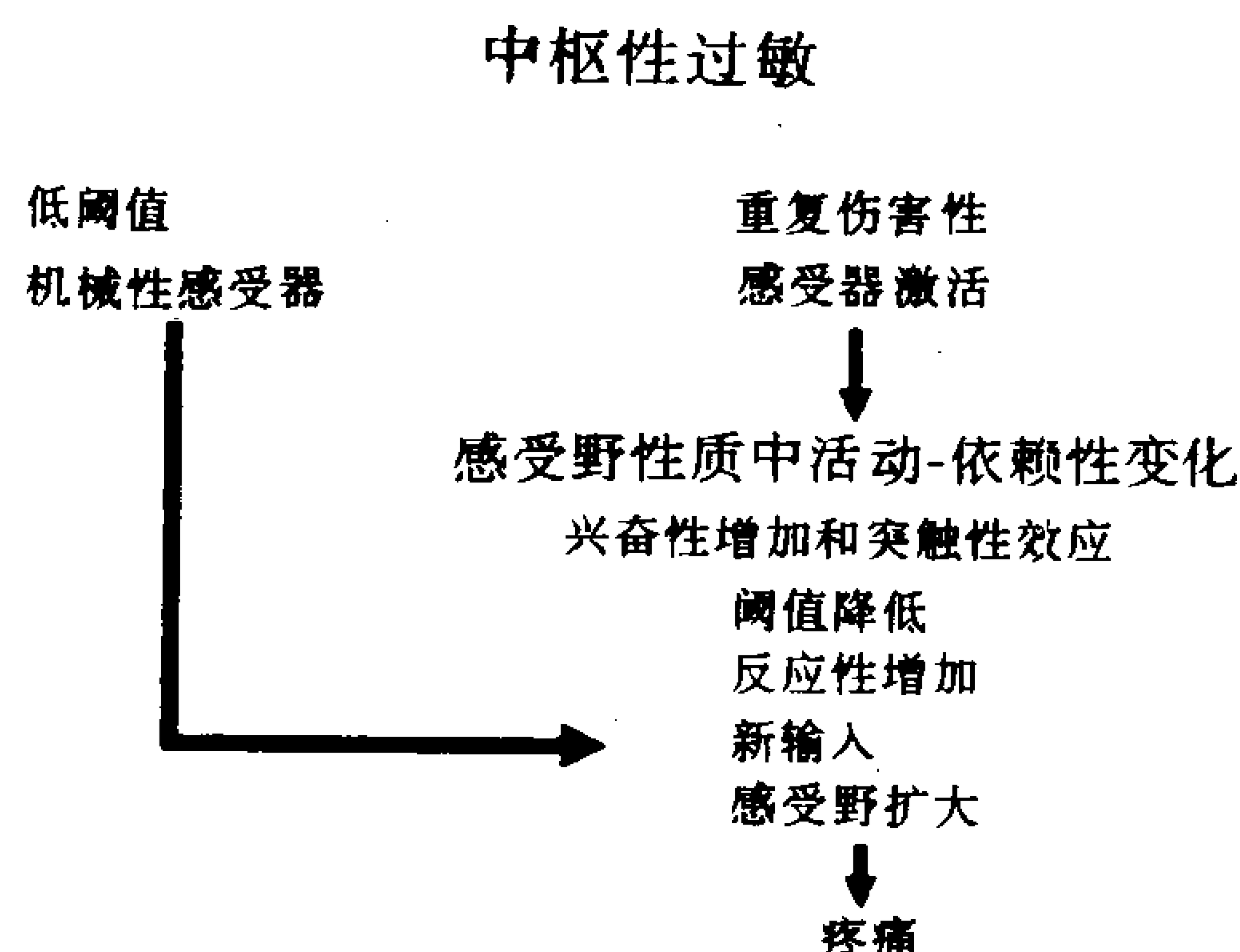


图 3 临床疼痛 2:中枢性过敏。临床疼痛症状的重要特征是向非损伤性组织的敏感性扩散和超敏状态的形成。即非伤害性传入通过低阈值传入纤维开始产生疼痛。这是由于通过痛觉传入冲动作用于 NMDA 和缓激肽受体而引起脊髓神经元兴奋性活动依赖性增加。应用性依赖变化是神经系统功能可塑性的例证,并表明反应特性如何激烈变化才能产生敏感性延长的病理变化。

中枢性过敏在突触效应上类似于其他活性依赖变化的例子,虽然确实不同于海马的长时电位,它是一种不同突触易化的形式,而且具有较短的时程。相反,痛觉过敏不仅存在于无脊椎动物而且存在于脊椎动物,可被看作学习的一种早期形式,在整个进化过程中它的持续存在是提供生存优势的一种标志。

脊髓和其他中枢部位活动的依赖性变化引起功能变化的程度还不能确定。然而可以肯定的是痛感受并非仅仅是一种进行性的特异外周传入在皮层的表现。我们存在的感觉经验经过对以往经验的联想而更加丰富,而且也反映了对神经系统的动态变化的反应能力。这种可变性是可塑性或学习的一种形式,就像急性疼痛一样,它是其临床表现的一种重要基础。通路中中枢和外周性过敏,通过改变系统来增强和延长多种原因的疼痛。

参考文献

Basbaum AI, Besson J-M, eds(1991): *Towards a New pharmacotherapy of Pain*. Dahlem Workshop Report. Chichester: John Wiley. 457 pp

Dubner R(1991): Neuronal plasticity and pain following peripheral tissue inflammation or nerve injury. In: *Proceedings of VI World Congress on Pain*, MR Bond, JE Charlton, CJ Woolf, eds. Amsterdam: Elsevier, pp 263 – 276

Wall PD, Melzack R, eds(1989): *Textbook of Pain*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1064 pp

Woolf CJ, Walters ET (1991): Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and aplysia. *Trends Neurosci* 14:74 – 78

Clifford J. Woolf
田振东 译 路长林 校

容积(突触外)传递

"容积传递"是由 Fuxe 和 Agnati 提出的术语,用于描述脑内经细胞外液的电和化学通讯。虽然主要是突触外的,但也包括从细胞外液扩散到突触间隙的物质引起的活动。容积传递是经典电-化学突触传递的补充机制。在容积传递中,神经递质和其他神经活性物质从远离目标细胞处释放,经细胞外液扩散到达目标细胞,对大量神经元群施加不同步和持续的影响。

经局部扩散的神经体液传递机制已由 Bach-y-Rita 在 1964 年实验研究后提出,作为在感觉刺激后在高度会聚(对来自身体各个部分的多模态刺激反应)的脑细胞上所记录的持续活动的机制。然而这个概念直到受体识别方法发展后才得到进一步的阐述。早期关于脑内脑啡肽区域分布的研究指出,在阿片肽分布和阿片受体之间有差异或"不匹配"。如密集的含脑啡肽的终端和稀疏的阿片受体之间的不一致。这些现象起初被认为是例外。然而最近由 Herkenham 评述的证据提示,这种不匹配在脑中是规律而非例外。存在不匹配,反映了递质会在远离受体的某点释放,在这种情况下容积传递必须被考虑作为神经元通讯的一种机制。

神经元不但可以通过经典递质,也可通过多肽和其他神经活性物质进行化学上的相互通讯。Herkenham已评述包括多肽、单胺和氨基酸等许多物质在哺乳动物脑内分布不匹配的证据。Descarries

近来证实了他早先的发现:脑内单胺系统是高度非突触性的。最呈非突触性的是去甲肾上腺素。大鼠新皮层额叶、顶叶和枕叶上层的去甲肾上腺素-免疫染色的象点平均直径为0.6μm。与非标记(非去甲肾上腺素)部分对照,染色部分很少显示突触接触(接点复合体)所特有的细胞膜分化。参与突触接触的皮层去甲肾上腺素静脉曲张处的比例(突触发生率)为17%或26%,取决于定标的严格程度:较高或较低。因此,此研究证实原先放射自显影的特征化结果:皮层去甲肾上腺素支配可作为主要的非接头系统。

有充分的细胞间隙(约20%活脑容积)可为许多神经活性物质从释放处扩散到大脑皮层神经元上或神经元内的受体;细胞表面的受体能接触和结合在细胞外液中扩散的神经递质和其他配体。Fuxe和Agnati指出了解细胞外结构和其细胞间多离子分子的基质的重要性;脑细胞微环境的结构可能取决于若干物理和化学上的限制,这些限制由细胞成分如细胞外基质和星形胶质细胞所代表。胶质细胞占总细胞数比例很高;因其突起到达血管和突触区域,故有重要地位。在原代培养中,星形细胞有递质受体和几种神经肽的受体。在细胞膜上存在氨基酸神经递质转运的受体调节有重要的意义,因此它提示在中枢神经系统中星形细胞是局部控制神经元活动中不可缺少的调节组分。

Bach-y-Rita推测容积传递在介导整体、持久功能,如睡眠、警戒和情绪中的作用。容积传递的这种作用与脑的节俭的特性是一致的;经扩散广泛激活神经元群比经突触激活同样的神经元有更高的能量效率。以去甲肾上腺素系统为例,这种主要为非接头系统的大多数受体位于远端树突丛上。除了去甲肾上腺素需要长时间才能在细胞外液中扩散到树突受体外,受体位于远端树突还需相当长的一点时间才能激活胞体。在无接头存在时,去甲肾上腺素因酶降解和重吸收机制失活也缓慢。故整体激活产生和持续一段时间,而消耗较低的能量。

在哺乳动物脑内的细胞外液已发现神经递质,这一事实已导致一系列研究,如应用微透析技术测量在某种干预后特定脑区细胞外液的特定神经递质和氨基酸浓度的改变。在细胞外液中发现的物质有单胺、胆碱、腺苷、去甲肾上腺素、5-羟色胺和乙酰胆碱等。Iversen在1979年认为"非突触神经递质"这个术语是有用的;它应是"神经递质"概念的扩展,神经递质概念一般是突触传递所专用的。

当肌神经纤维去神经支配后将出现整个细胞膜上受体的整体上调,导致对低浓度乙酰胆碱的超敏感性。Bach-y-Rita认为,如果特定受体上调发生在因部分或全部去神经支配造成的脑损伤后(可与去神经支配的肌细胞膜受体整体上调相比),那些细胞可相似地对特定神经活性物质超敏感。故能对细胞外液中的低浓度的那些神经活性物质反应。其他受体上调和超敏感的例子,可能包括药物成瘾和激动(kindling),将来可在考虑容积传递的情况下进行研究。

Arshavsky等采用一种巧妙的方法证实容积传递。他们穿刺一种软体动物的分离的足神经节中的单个指令神经元,通过微电极作细胞内刺激,在运动细胞产生成串放电。然后他们用升高穿刺的微电极把指令细胞提离神经节,使任何存在的突触都被破坏。之后他们把被穿刺的神经元放回原处,再进行胞内刺激。在25%的例数(这是相当高百分率,因为许多细胞因这种操作的破坏性一定受损伤)中,胞内刺激又可再驱动运动神经元;兴奋原被兴奋的那些运动神经元,抑制原被抑制的神经元。由于无直接的解剖联系在该细胞从神经节作物理分离后仍保持存活,信息传递到运动神经元必须通过容积传递。他们将此结果解释为支持这样的观点;不存在突触接触的情况下,神经递质有足够量释放入细胞外空间以产生靶细胞变化。

Arshavsky等的研究证明容积传递是无脊椎动物中的一种神经传递机制。来自软体动物的突触外(容积)传递的其他证据包括对软体动物腹神经节内分泌袋细胞刺激所产生的效应的研究。袋细胞兴奋释放几种多肽,包括产卵激素,其扩散入神经节引起许多腹神经元的多种效应。对甲壳纲的研究表明,体胃神经节可产生许多运动模式,决定于起作用的各种神经调质。驱动咀嚼运动的胃中枢模式发生器(central pattern generator,CPG)可以不同模式活动。这些模式之间的转换在十肽肠动肽控制下,这种多肽能在特定靶神经元产生内源成串放电和放电平台,也能使运动神经元的活动转换到或随胃CPG节律同步活动,或随幽门CPG活动。在昆虫,Hoyle显示复杂的电生理效应可由已鉴定的蝗虫的神经元非突触性地释放的酚乙醇胺(octopamine)产生。

在交感和副交感神经系统中,释放去甲肾上腺素或乙酰胆碱的轴突终末很少(假如有的话)与效应组织有通常型突触接触。递质可扩散几毫米的距离到达靶组织,如平滑肌。在开始于1969年的一系列研究中,Fuxe和他的合作者应用单胺荧光组织化学显示,单胺能药物能导致围绕单胺神经细胞的神经

元外的荧光出现,可能反映单胺类在细胞外液中的扩散。

应用纹状体内腺垂体移植,已提供了脑内容积传递的证据。在该模型中,腺垂体移植物的催产素分泌可被细胞外液中的内源多巴胺浓度调制。从周围神经纤维网扩散到移植物的内源多巴胺可到达腺垂体移植物中催产素细胞的 D_2 受体。然而从一种脑移植模型得到的关于容积传递证据,不能直接证明它是正常脑中的神经元通讯的一种机制。

信息传递的突触基础在这个世纪的大多时间是神经科学研究的主要焦点。考虑到容积传递的证据,基于递质-受体相互作用而又不要求保持由突触接头紧密的物理上的耦联所导致的冲动频率编码,神经元之间的通讯必须被考虑在神经元通讯中起作用。目前的证据提示容积传递是电化学通讯的一种机制,其激活和失活比突触驱动的通讯要慢。虽然关于容积传递作为信息传递的正常机制的证据在无脊椎动物令人信服,但迄今哺乳动物脑内的证据仍是间接和提示性的。容积传递可能对整体的持续的功能是一种有效机制,但目前尚无足够的直接证据来得出结论。

参考文献

Bach-y-Rita P(1990): Receptor plasticity and volume transmission in the brain: Emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. *J Neurol Rehabil* 4:121 - 128

Dismukes RK(1979): New concepts of molecular communication among neurons. *Behav Br Sci* 2:409 - 448

Fuxe K, Agnati LF, eds(1991): *Volume Transmission in the Brain*. New York: Raven

Schmitt FO(1984): Molecular regulators of brain function: A new view. *Neurosci* 13:991 - 1001

Paul Bach-y-Rita

徐祥敏 译 杨雄里 校

副癌综合征

副癌综合征是癌肿病人的复合症状,该症状是癌肿影响远隔组织或器官,但又不是癌肿使器官受累的症状。副癌综合征可影响人体许多结构,造成各种各样的症状,如关节炎、皮疹、内分泌功能障碍。副癌综合征影响到中枢神经系统亦被称为肿瘤的远隔效应。在某些神经系统副癌综合征中,症状仅局限于单一的神经结构(如胆碱能突触、视网膜感光器、小脑浦肯野细胞),在另一些副癌综合征中,症状则较为广泛,影响脑、脊髓和周围神经。

中枢神经系统的副癌综合征很少见,仅占癌症患者的1%以下。尽管少见,但临床上有其重要性,原因是:(1)神经系统症状常在癌肿诊断之前出现,这样如果医生认识到神经系统损害是作为副癌综合征出现的话,将检出某些潜在的能治愈的癌肿;(2)某些副癌综合征患者血清中可出现自身抗体,这些抗体一旦发现就能说明神经系统的损害是副癌综合征,且提示某一特定癌症的存在(如小细胞肺癌);(3)副癌综合征患者其癌肿生长速度较组织学上类似的癌肿病人但无副癌综合征的慢,而且治疗效果佳,其癌肿组织中淋巴细胞浸润较其他癌肿明显;(4)癌肿的早期发现和治疗不仅可治愈癌肿,且可减轻神经系统症状。可惜,在许多患者中尽管癌肿治疗很成功,但神经系统症状却长期残留。

临床表现

症状和体征 副癌综合征可影响神经系统的任何部分。症状和体征取决于神经系统受累最严重的部位。副癌综合征一般突然起病,在数星期或数月内逐渐进展,引起严重的神经系统损害。如果仅累及中枢或周围神经系统的一个结构,症状趋于固定。如果影响多个结构,常以其中某一结构的受损为主,而且每个患者主要症状各不相同。单一神经结构受损的例子有:"癌肿相关性视网膜病",视网膜感光细胞受损而致失明;"副癌性小脑变性",浦肯野细胞受损致共济失调、构音障碍和眼震;"Lambert-Eaton 综合征",其病变部位是胆碱能突触,造成四肢的易疲劳和无力。

如果副癌综合征在临床和病理上均累及多个神经结构,则称为"副癌性脑脊髓病"。如果临床上有一主要症状而病理改变较为广泛,则以主要症状的部位命名。实例为:"副癌性边缘脑脑炎"(limbic encephalitis),临床表现为记忆障碍、行为异常、时有累及海马和其他边缘系统结构的癫痫发作;"副癌性脑干脑炎"(brainstem encephalitis),临床表现以眩晕、眼震、吞咽困难和锥外系障碍为特点,病理改变累及上部和(或)下部脑干;"副癌性脊髓炎",临床表现以上、下运动神经元性瘫痪为特征,病理改变主要累及前角细胞;"感觉运动周围神经病"(sensory motor peripheral neuropathy),以周围神经性无力和感觉障碍为特征,病理改变为周围神经的脱髓鞘和轴突病变。

副癌综合征的病理改变通常包括神经元坏死、周围神经脱髓鞘和胶质增生，在某些患者中尚有炎性浸润损害。炎性浸润中含有B淋巴细胞和T淋巴细胞。新近研究发现，一些肿瘤组织和神经组织中的某些淋巴细胞能识别一些神经元蛋白质，这些蛋白质也能为患者血清及脑脊液中的循环自身抗体所监测出。

某些患者副癌综合征的靶神经元中可检出特异性IgG，这种IgG多数是作为一种特异抗体而出现在患者的血清和脑脊液中。

发病机制

大多神经系统副癌综合征的病因未明。有几种不同的假说且各有事实证明，但没有一种假说能解释所有的副癌综合征，而且某些副癌综合征中有多种发病机制参与。

肿瘤组织分泌某些特殊物质 第一种假说是在上世纪确立，认为肿瘤可分泌某些直接损害神经系统的特殊物质。已知肿瘤可分泌激素样物质和细胞因子(cytokines)，其中有些物质对神经系统有重要影响。例如肿瘤产生的激素样物质能造成高钙血症，引起无力和行为异常，肿瘤产生的异位ACTH可致柯兴综合征合并行为异常。细胞因子产生过多如白细胞介素1和肿瘤坏死因子可能与肿瘤患者的恶病质、虚弱及全身无力有关。

对基本底物的竞争 Denny Brown在1948年提出副癌性感觉神经元病(paraneoplastic sensory neuronopathy)是由于肿瘤和背根神经节细胞竞争一种维生素或基本底物造成的。这种假说未被证实且近来认为是不可能的。但确有人认为类癌性肿瘤中存在肿瘤组织与神经组织竞争色氨酸。肿瘤组织与神经组织竞争葡萄糖也可能与某些神经系统症状有关。

机会性感染(opportunistic infection) 癌症患者由于免疫抑制可能会发生神经系统机会性感染。乳多空病毒造成的进行性多灶性白质脑病就是这样一种感染。由于病毒感染少突胶质细胞和星形胶质细胞而致脑的多处白质受损。一种叫“亚急性运动神经元病”的副癌综合征以无力和前角细胞受损为特征，常发生于淋巴瘤和霍奇金病患者中，亦代表了一种机会性病毒感染。

自身免疫 许多研究人员认为大部分副癌综合征的病因是自身免疫。这种假说提出：肿瘤抗原能使人体产生抗体，而这种抗体可能与神经系统中相同的或相似的抗原产生交叉反应。免疫反应既抑制了肿瘤的生长，也破坏了神经系统，这就能解释为何原发癌肿体积小并生长缓慢，而神经功能障碍却很严重。

自身免疫作为病因的最好的例证是Lambert-Eaton综合征。约2/3的该综合征患者同时患小细胞肺癌。很明显，症状是由于IgG与小细胞肺癌的钙通道及胆碱能突触的钙通道反应有关。在胆碱能突触处IgG与钙通道的反应阻止了动作电位到达突触时钙的内流，这样乙酰胆碱释放减少，引起该综合征特异的疲劳和无力。血浆交换能置换去部分血清中的IgG，可有效地治疗这一综合征。给实验动物注入IgG即可复制动物的Lambert-Eaton综合征。对肿瘤的治疗常能改善神经系统的症状。

副癌性小脑变性、亚急性感觉神经元病、边缘脑脑炎、眼斜视阵挛-肌阵挛以及其他一些综合征患者血中和脑脊液中存在特异抗体，提示这些疾病由自身免疫引起。每种抗体与特异的肿瘤及特异的神经系统改变有关。如一种称为抗Y_0的抗体与副癌性小脑变性及妇科肿瘤有关(特别是卵巢癌和乳房癌)。抗Hu抗体存在于副癌性感觉神经元病或脑脊髓病和小细胞肺癌中。这些副癌综合征中，抗体在脑脊液的活性较血清中为高。死于这些综合症的患者，脑和肿瘤组织中抗体的活性较脑脊液和血清中的为高。这类患者的神经元中可发现IgG，这些IgG主要是特异抗体。

被这些抗体所识别的抗原通常在细胞内，有时在核内。以抗体为探针，将这些抗原的部分基因编码在表达过程中克隆化。克隆了的蛋白质将与副癌综合征患者的脑组织和肿瘤组织中的淋巴细胞发生反应。有些抗原与已知抗原是同源的，如“癌性相关视网膜病”的抗原与光感蛋白recoveriu同源，重症肌无力相关基因(MysA、B)与钙通道的β亚单位同源。感觉神经元病/脑脊髓炎抗原(Hu)与果蝇生长抗原(drosophila developmental 抗原)、性别致死(sex lethal)和Elav抗原同源。

未来研究方向

副癌综合征还有很多方面有待进一步的解释。如果神经系统副癌综合征本质上是一种免疫反应，那么这种免疫反应是怎样发生的呢？一种可能性是肿瘤基因发生突变，宿主将之视为异物。另一种可能是肿瘤组织中的基因和脑组织中的基因是一样的，但在具“免疫特权”的脑组织中，神经系统蛋白质序列化并被隔绝而不会遇到免疫系统。

如果副癌综合征是一种免疫反应，那么这种免疫反应是如何破坏神经系统的呢？至今没有证据证明抗体本身对中枢神经系统有直接的毒性作用，这

种情况可见于 Lambert-Eaton 综合征。许多患者的脑组织中很少或几乎没有 T 细胞。至少在尸检中如此，而且抗原是在胞浆和核内，那么抗体或 T 细胞又是如何遇到抗原的呢?

只有在合适的副癌综合征动物模型建立后才能回答上述许多问题。除了 Lambert-Eaton 综合征外，这类动物模型目前尚未问世。

参考文献

Hetzel DJ, Stanhope R, O' Neil BP, Lennon VA (1990): Gynecologic cancer in patients with subacute cerebellar degeneration predicted by anti-Purkinje cell antibodies and limited in metastatic volume. *Mayo Clin Proc* 65:1558 - 1563

Leys K, Lang B, Johnston I, Newsome-Davis J(1991): Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 29:307 - 314

Posner JB, Furneaux HM(1990): Paraneoplastic syndromes. In: *Immunologic Mechanisms in Neurologic and Psychiatric Disease*, BH Waksman, ed, New York: Raven Press

Szabo A, Dalmau J, Manley G, Rosenfeld M, Wong E, Henson J, Posner JB, Furneaux HM(1991): HuD a paraneoplastic encephalomyelitis antigen contains RNA binding domains and is homologous to Elav and Sex-Lethal. *Cell* 67:325 - 333

Jerome B. Posner
卢家红 译 蒋雨平 校

基底神经节的解剖和回路

本文将从两个方面描述基底神经节的解剖和回路。首先描述基底神经节的核团和神经递质，以及这些核团与大脑皮层和丘脑的联系。这方面的描述将着重于基底神经节连接的“串联”性质。其次，将介绍一组参与每个核团不同亚区的功能上各异的“并联”的神经回路。

核团与基本回路

传统上，尾核、壳核和苍白球(GP)一直被认为是基底神经节的主要组分。然而，由于其胚胎起源、细胞学和连接的相似性，还有几个核团通常也被看作是基底神经节的一部分，包括伏隔核、部分嗅结节、黑质(SN)以及底丘脑核(STN)。

基底神经节的核团可分为三类：传入核、传出核和参与基底神经节核团间内部回路上的核团。大部分传入基底神经节的冲动由尾核、壳核、伏隔核和嗅结节接受。尾核和壳核均从同一端脑结构发育而成，因而它们的前部融合在一些，具有相同的细胞类型和组织形态。它们合在一起称为纹状体，或者更确切地说，称为新纹状体。由于胚胎学和解剖学上的相似性，伏隔核和部分嗅结节也被看作是纹状体的一部分，称为腹侧纹状体。纹状体的这四个组分可看作是一个单独的聚合体。基底神经节的大部分输出起自苍白球内段(GPi)和黑质网状部(SNr)。现已证明，苍白球内段和黑质网状部也有共同的胚胎起源，它们有着相同的细胞类型和组织形态，因而常被认为是一个整体。其余的核团则参与基底神经节核团之间的内在回路。它们包括苍白球外段(GPe)黑质致密部(SNc)以及底丘脑核。

许多年来，人们一直认为纹状体具有相对同质的结构。可是随着解剖学新技术的出现，发现其内部组构相当复杂。纹状体由两部分镶嵌而成，即一些细胞岛(或纹状小体)包裹在基质间隔中。神经递质、传入性输入和传出性投射神经元标记的异源性，通常能与细胞岛-基质间隔化相吻合。例如，投射到苍白球内段和(或)黑质网状部的纹状体神经元位于基质中，而投射至黑质致密部的纹状体神经元却存在于细胞岛/纹状小体内。

图 1 示基底神经节与大脑皮层和丘脑的解剖联系、神经递质及回路。基底神经节的大多数传入来自大脑皮层的兴奋性谷氨酸能投射。纹状体也接受来自丘脑的传入以及来自黑质致密部的多巴胺能投射。纹状体内有两种主要类型的细胞：中等大的 γ-氨基丁酸(GABA)能投射神经元，具有丰富的树突棘；以及大的无棘的胆碱能中间神经元。投射神经元有两种类型：一种既含 GABA 又含 P 物质，投射至基底神经节的传出核(GPc 和 SNr)；另一种同时含有 GABA 和脑啡肽，投射至 GPe。胆碱能中间神经元主要投射到 GABA/脑啡肽细胞。GPe 中的神经元有较大辐射状排列的树突区，并向 STN 提供纯粹的 GABA 能传入。STN 神经元又将其谷氨酸能纤维返回投射到 GPe 和传出核(GPi 和 SNr)。GPi 和 SNr 的传出神经元均为大细胞神经元，它们发出 GABA 能神经元，投射到丘脑及中脑被盖的脑桥脚核(PPN)。PPN 有兴奋性纤维投射回基底神经节。

基底神经节传出核(GPi 和 SNr)凭借其高速的自发放电，对其丘脑中的靶核起着紧张性抑制效应。基底神经节的这种抑制性传出分别由两条相反的并

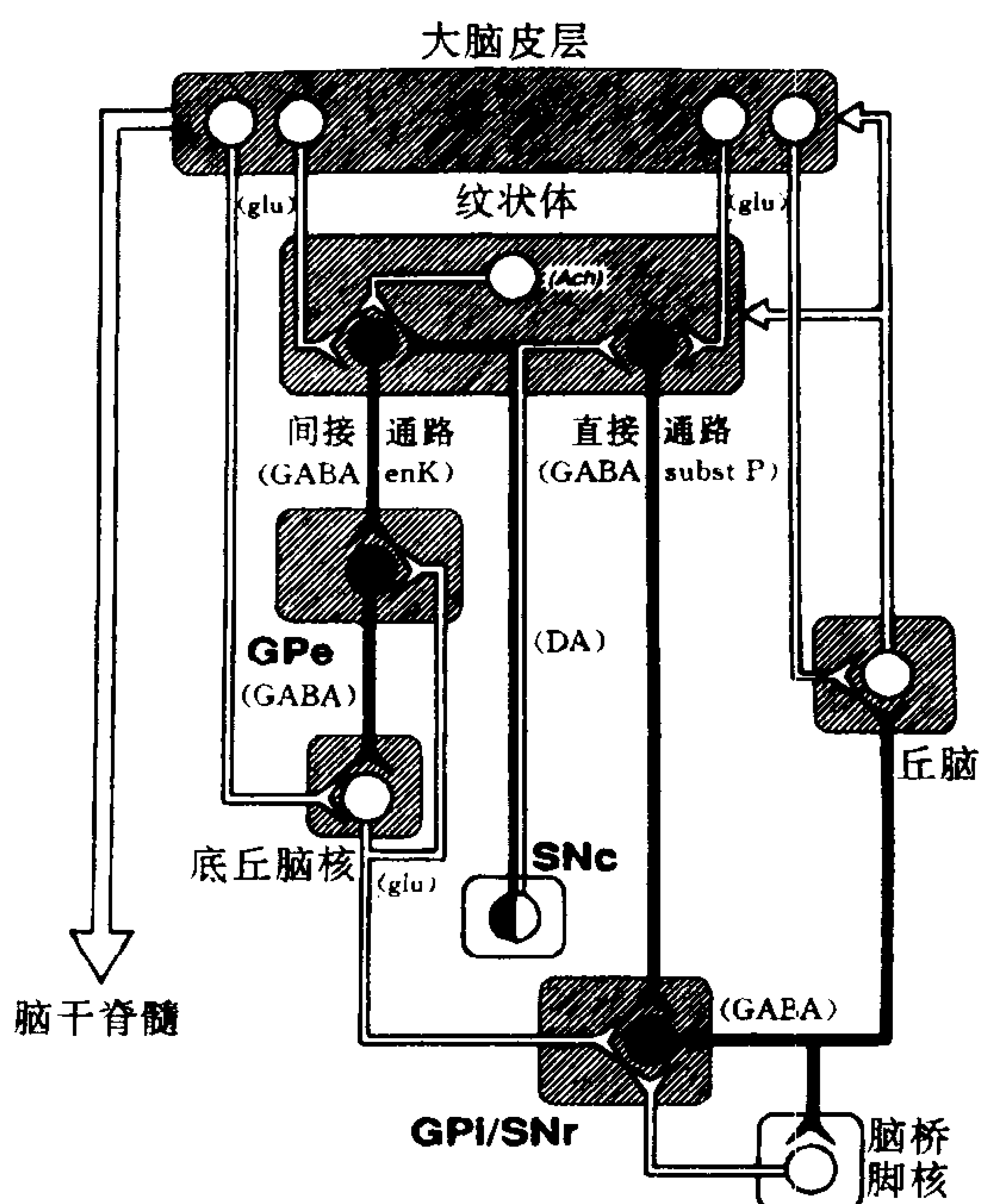


图 1 基底神经节-丘脑皮层回路的联系和神经递质示意图。兴奋性连接为空心圆 O，抑制性连接为实心圆●。ACh，乙酰胆碱；DA，多巴胺；enk，脑啡肽；GABA，γ-氨基丁酸；glu，谷氨酸；subst P，P 物质。

联路径调节。通向 GPi 和 SNr 的直接通路发自含 GABA 和 P 物质的纹状体神经元。皮层传入兴奋通常处于静息状态的纹状体神经元，通过抑制 GPi 和 SNr 中的抑制性神经元，对丘脑脱抑制。从纹状体出发至 GPi 和 SNr 的间接通路，先经过 GPe 再从 GPe 到 STN，最后到达 GPi 和 SNr。大多数 GPe 神经元的高自发放电率，可对 STN 产生紧张性抑制效应。激活 GABA/脑啡肽纹状体投射神经元可抑制 GPe 神经元的活动，使 STN 脱抑制，从而增加对 GPi 及 SNr 的兴奋性驱动，这样又增加了对丘脑的抑制。由于两种纹状体传出系统(直接与间接通路)对 GPi 和 SNr 呈相反的效应，因此对从基底神经节到丘脑靶细胞的传出也呈相反的效应。

基底神经节内多巴胺的作用十分复杂，有许多问题尚未解决。然而已经证明，从 SNc 发出的多巴胺能投射可对直接和间接纹状体 GPi 和 SNr 通路产生鲜明的对比效应。多巴胺对通过直接通路发出 GABA/P 物质投射到 GPi 和 SNr 的纹状体神经元有净兴奋性效应，而对那些通过间接通路发出 GABA/脑啡肽投射至 GPe 的纹状体神经元则具有净抑制效应。因此，实际上多巴胺在纹状体内的整体影响可能增强任一皮层引起的基底神经节-丘脑皮层回路的激活，这种增强是通过回路的直接通路易化传导并通过间接通路抑制传导的。

不同功能的并联回路

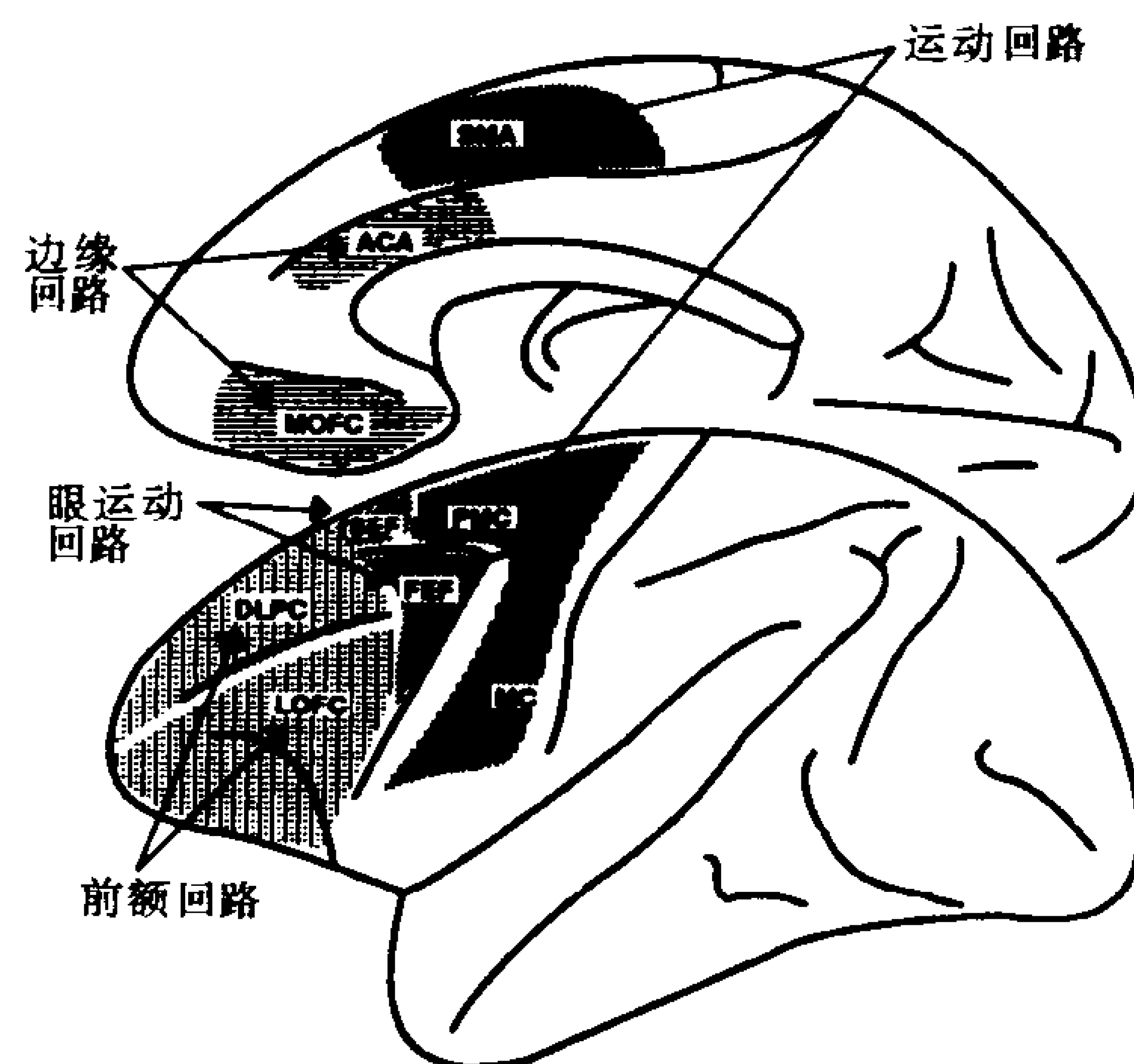


图 2 基底神经节传出的额叶靶区。此图表示接收各个基底神经节-丘脑皮层回路传出的皮层区域。ACA，扣带前区；DLPC，背外侧前额皮层；FEF 额叶眼区；LOFC，外侧眶额皮层；MC，一级运动皮层；MOFC，内侧眶额皮层；PMC，运动前区；SEF，辅助眼区；SMA 辅助运动区。

过去长期认为，基底神经节主要是或只是参与控制运动。然而，新近的解剖学、生理学以及临床研究使人们不得不对基底神经节的这种单一功能重新进行评价。例如，现已十分清楚，基底神经节的传出并非只汇集到皮层运动区，而是通过丘脑到达额叶新皮层的大部分区域。现在已普遍接受这种观点，即基底神经节除控制运动之外，还控制许多行为功能，包括眼运动、认知，甚至“边缘系统”的调整。

根据最近获得的证据，似乎有多个并联而又分开的回路通过基底神经节。每个回路都有若干功能相关的皮层区域投射到纹状体的特定部位。这些纹状体亚区又与苍白球、底丘脑核、黑质，以及丘脑中局限的、大都不重叠的部位有联系。最后，这些回路的输出直接经由丘脑通向额叶皮层专门的接收区(图 2)。这些并联回路除了在解剖上各自分开外，在功能上也各不相同。现已辨别出若干回路，包括“运动”回路，“眼运动”回路，两个“前额”回路(背外侧前额和外侧眶额回路)和一个“边缘”回路。很可能随着时间的推移，人们将会发现更多的具有其他

功能的回路。

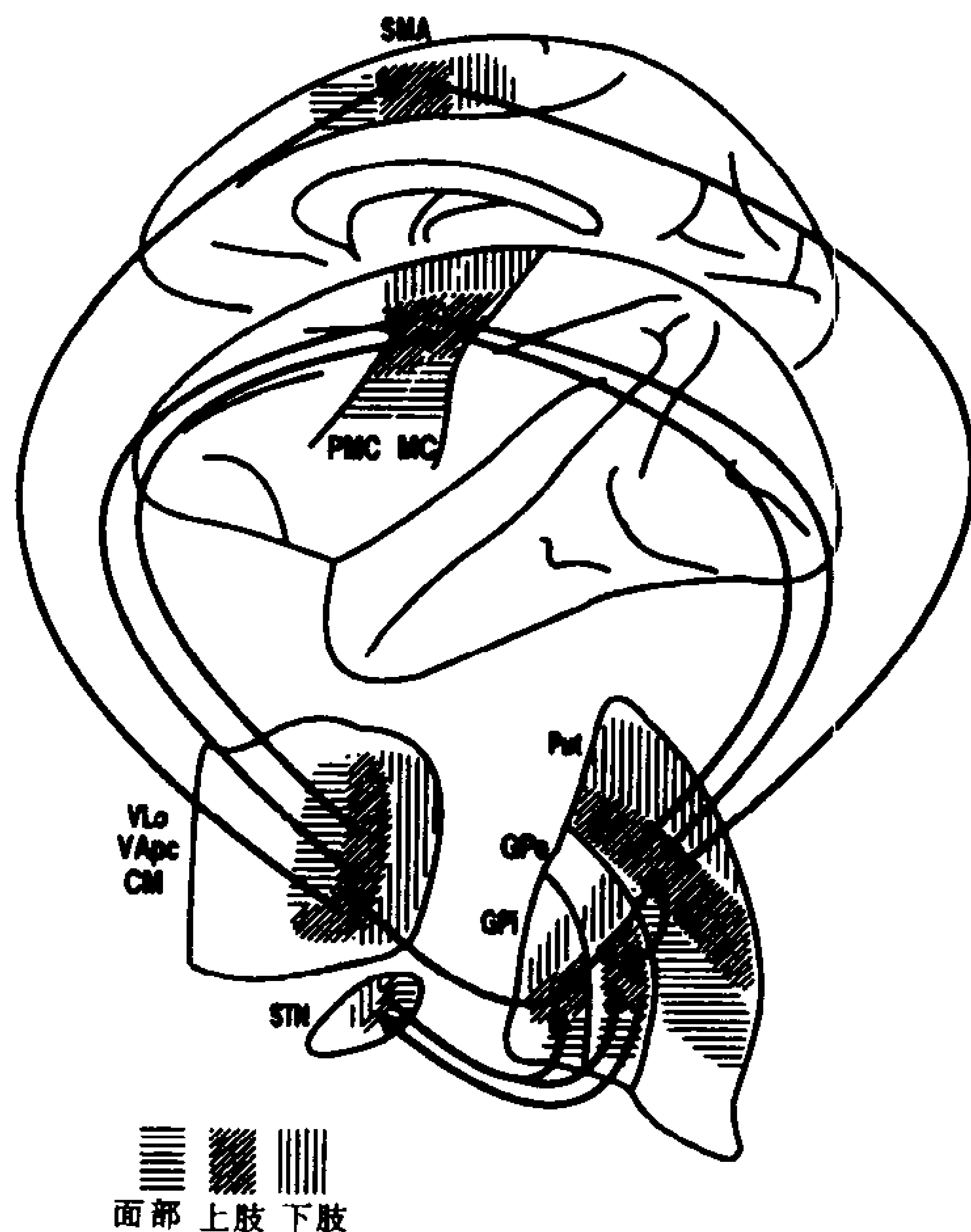


图 3 “运动”回路的躯体定位(somatotopic organization)。借助这些核团每一功能不同区域之间的有机联系维持躯体定位。参与运动回路的丘脑亚核群有:腹外侧核部(VLo);腹前核的小细胞部(VApc);中央核(CM);壳核(Put)。

运动回路 灵长类纹状体的“运动”部包括壳核的大部,一些参与运动调控的新皮层区,投射到壳核的一些特定区域。这些区包括一级运动皮层(MC),运动前区(PMC),辅助运动区(SMA),一级体感皮层区和体感联合皮层区。运动回路由其丘脑至辅助运动区和运动前区与一级运动皮层的投射联通。运动回路的所有连接都按解剖部位有机安排。例如,这些运动及体感皮层的“手臂”区投射到运动壳核的相同亚区,而“腿”区投射到另一亚区。因此,运动回路的每一组成部分均按躯体定位有机安排的(图3)。运动回路参与肢体与身体运动的准备和实施。

眼运动回路 基底神经节-丘脑皮层“眼运动”回路的纹状体部分位于尾核体内,此回路接收一系列来自皮层中控制眼运动区的投射,这些区域包括额叶眼区(FEF)、辅助眼区(SEF)、背外侧前额皮层和后顶皮层。这个回路通过丘脑投射回 FEF 和 SEF 而完成。此回路还有一侧支从 SNr 投射至上丘,提示此投射是眼运动回路的一个重要的附加传出通路。在尾核和 SNr 都已发现一些神经元,它们能选择性地在固定凝视和视觉触发或记忆-偶发扫视(memory-contingent saccades)时出现放电。

背外侧前额回路 从背外侧前额皮层(DLPC)发生的投射,包括主沟内及其周围皮层区和背侧前额凸部上的皮层区,终止于尾核的背外侧头部,并通过嘴尾扩布伸展至尾核尾部。现已表明,与 DLPC 相连的部分后顶皮层投射至尾核的相同区域。丘脑再返回投射至 DLPC,形成回路。该回路参与认知和高水平的加工,如空间记忆。

外侧眶额回路 外侧眶额皮层(LOFC)投射到尾核的腹内侧部,进而从该核的头部延伸至尾部。尾核的这个部分还接收分别来自颞上回、颞下回的听觉和视觉联合区的传入。对此回路的功能还了解甚少,但损伤 LOFC 或其在尾核头部的投射区会引起持续行为(perseverative behaviors),这说明此回路可能与转换行为定势有关。

边缘回路 腹侧纹状体接收来自“边缘”结构的广泛投射,包括海马、杏仁内嗅皮层和嗅周皮层,因而也称为边缘纹状体。腹侧纹状体还接受来自扣带前区(ACA)和内侧眶额皮层(MOFC),以及来自颞叶内广泛区域的重要投射,到 ACA 和 MOFC 的丘脑皮层投射形成边缘回路。对此回路的功能还知之甚少,但已有证据提示,它与情绪和(或)动机过程有关。

参考文献

Alexander GE. Crutcher MD, DeLong MR (1990): Basal gangliathalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. In: *Progress in Brain Research*, vol 85, Uylings HBM, Van Eden CG, DeBruin JPC, Corner MA, Feenstra MGP, eds. Amsterdam: Elsevier

Graybiel AM (1990): Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS* 13:244 - 254

Parent A (1986): *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. New York: Wiley-Interscience

Smith AD, Bolam JP (1990): The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons. *TINS* 13:259 - 265

Michael D. Crutcher, Garrett E. Alexander
陈 莹 译 陈国治 徐 斌 校

基底神经节的功能模式：正常功能与疾病

基底神经节的功能解剖

基底神经节由于在解剖上相互连接，因而被看作是较大的皮层-皮层下返回通路(包括丘脑)的重要组成。近年来，解剖学和生理学的研究证明，皮层-皮层下环路通过基底神经节和丘脑组成了一个结构分离、功能各异的并联回路体系，这致使基底神经节能同时参与不同的功能活动。根据它们在额叶的起止皮层区域，至少已确定了五个回路：中心在中央前运动区的"运动回路"；在额叶眼区和辅助眼区的"眼运动"回路；在背外侧前额和外侧眶额皮层的两个前额回路；以及在前扣带和内侧眶额皮层的"边缘"回路。

虽然这些回路起止于不同的皮层区，在基底神经节和丘脑所处的区域也不同，但它们却有相同的结合特征，这些解剖特征在图 1A 中以示意图显示。每一个回路的组成均包括若干不同的皮层区和纹状体的不同部分：苍白球外段和内段(GPe, GPi)；黑质网状部(SNr)；底丘脑核(STN)；以及部分腹外侧丘脑(VL)。在每个回路里，纹状体起了回路的基底神经节部分的"传入"段作用(接收皮层区的传入)；苍白球内段、黑质网状部及苍白球腹侧则起了"传出"段的作用，发出抑制性投射至丘脑。

有两个投射系统连接基底神经节的传入和传出结构：(1) 纹状体和苍白球内段及黑质网状部之间的单突触"直接"通路，此通路为抑制性的，以 GABA 和 P 物质作为神经递质；(2) 通过苍白球外段和底丘脑核的"间接通路"，在这条通路中，纹状体与苍白球外段之间和苍白球外段与底丘脑核之间的投射都是抑制性的和 GABA 能的，而底丘脑核-苍白球内段通路则是谷氨酸能的。激活直接通路可抑制输出核的活动，从而使丘脑皮层投射神经元脱抑制。反之，激活间接通路对苍白球内段和黑质网状部具有净兴

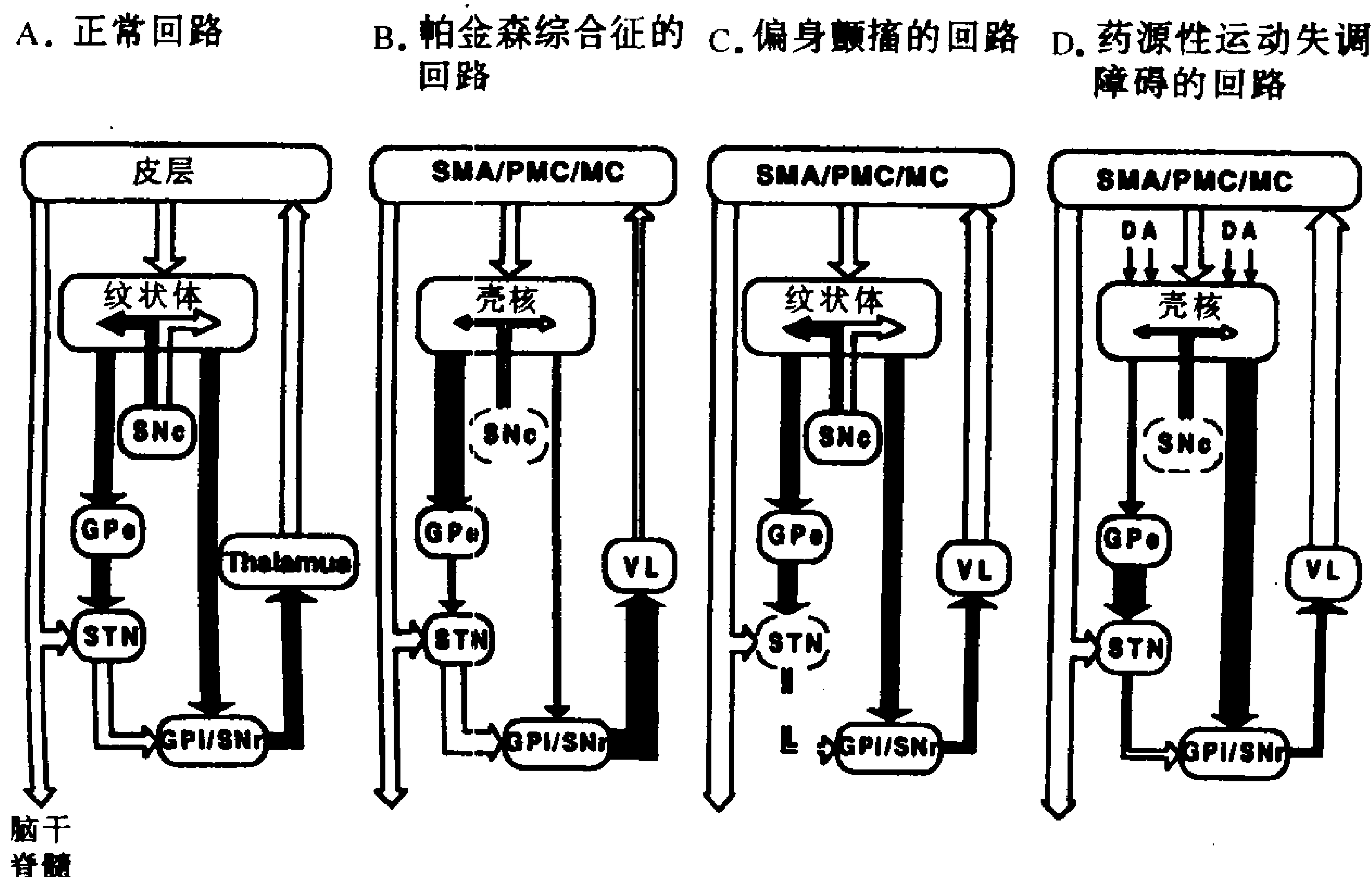


图 1　A、基底神经节-丘脑皮层回路示意图。抑制性连接用实心箭头(↓)表示，兴奋性连接用空心箭头(⇨)表示。B、帕金森病的基底神经节-丘脑皮层回路活动的变化，注意黑质致密部损伤引起的基底神经节结构活动的改变，用发自这些结构的连线厚度表示，在这些情况下基底神经节传出增加。(C 和 D) 底丘脑核损伤偏身颤搐 C、时以及用多巴胺能激活剂治疗帕金森综合征 D、引起的运动失调障碍时的活动变化。

缩略词：GPe，苍白球外段；GPi，苍白球内段；SNr，黑质网状部；SNc 黑质致密部；STN，底丘脑核；SMA，辅助运动区；PMC，运动前皮层；MC，一级运动皮层。

奋效应,从而对丘脑皮层神经元起抑制作用。从黑质及纹状体投射的末端释放的多巴胺对间接通路的活动呈抑制作用,对直接通路的活动则起易化作用。

由于临床上的重要性和可进行实验性评定,“运动”回路受到了极大的关注。这条回路始于中央前运动区,包括壳核、GPe“运动”部分、STN、GPi/SNr以及腹外侧“运动”丘脑的部分。此回路是按躯体部位组构的。每一躯体部位都有一些神经元群,或是在肢体运动作准备时,或是在肢体进行运动时出现放电。

强有力的证据表明,这条回路的紧张性传出和时相性传出对于运动的调控是至关重要的。GPi/SNr神经元的紧张性放电似乎局限在一个很窄的范围内,放电范围决定了丘脑皮层神经元的反应性。基底神经节紧张性传出降低会导致这些神经元脱抑制,从而增加总的运动量;而基底神经节传出增加则会减少丘脑皮层神经元的活动,从而导致运动活动减少。GPi和SNr的时相性传出可能参与特定运动的完成。在运动过程中,直接通路和间接通路可能被时相性激活。通过单突触的直接通路GPi抑制的时相性增强可引起丘脑皮层神经元短暂的脱抑制,使皮层区活动增加,从而使运动易化。时相性激活间接通路可以稳定其他结构(如丘脑)的运动或者抑制潜在的竞争运动。

运动减退与运动过度障碍的病理生理学

大多数源于基底神经节的运动障碍被认为是由于“运动”回路功能异常,引起GPi和SNr传出改变,从而使运动实施障碍。这些障碍的特征或是运动不足(运动减退障碍),或是运动过多(运动过度障碍)。运动减退障碍(如帕金森病)的特点是启动运动障碍(运动不能),随意运动速度和幅度降低(运动徐缓)。反之,运动过度障碍(如舞蹈病或颤搐)则以不随意运动为特征(运动失调障碍)。

运动减退障碍 人们最熟悉的运动减退障碍是帕金森病。近年来,通过用多巴胺能神经毒素MPTP在灵长类动物身上进行研究,对这种障碍的病理生理学了解有了很大进展。MPTP引起的帕金森病症状与人类这种疾病的临床病理及生化特征十分相似。

对这种患帕金森病动物基底神经节神经活动的研究,提示了图1(B)中所示的病理生理学变化。纹状体内缺乏多巴胺似乎会对间接回路和直接回路产生相反效应,最终导致GPi和SNr通过间接回路的兴奋增加,并且经直接回路使这两部分的抑制下降。与这种改变相一致的是,在MPTP处理的动物身上发现GPe活动减少,而STN和GPi的紧张性和时相性放电增加。损伤STN对MPTP处理的猴和损伤GPi对帕金森病患者所产生的有益效应,提示上述神经核团活性改变与帕金森病运动征象之间有着因果关系。

来自GPi和SNr的紧张性和时相性传出增加可引起运动徐缓和运动不能。运动徐缓时,不能快速作大幅度的运动,运动只能断断续续小幅度地分段完成。这也许是由于GPi紧张性传出过多,降低了皮层机制整体反应,使丘脑皮层神经元抑制增强所致。GPi紧张性放电增加在运动传导至皮层时,可能还会妨碍GPi活动时相性降低的可靠传递,从而导致运动时神经元幅度改变和运动范围的缩小。

由于GPi时相性放电可反映来自大脑皮层运动指令的前馈,GPi异常的大量时相性传出可能被皮层误解,进而导致对协同肌肉的传出减少。由于同样的机制,来自本体感受器的反馈增益可使正在进行的运动减慢或过早停止。

运动不能可能由丘脑皮层神经元紧张性抑制增加或时相性脱抑制降低所致,这两种情况使皮层的一些投射区域对发动运动时的正常传入敏感性降低。运动不能的某些方面也可能是由于运动的“启动”功能发生了障碍,“启动”功能的完成有赖于基底神经通路的完整性。人和MPTP处理动物的运动不能程度与尾核中多巴胺量的缺失有很大关系。因此,除了“运动”回路的功能异常外,运动不能的产生还需有“非运动”回路中多巴胺的耗竭。

运动过度障碍 与运动减退障碍相反,运动过度障碍似乎是由于通过间接通路引起的GPi活动的异常低下(图1C,D)。因此可以想象,在这种情况下丘脑皮层神经元会变得对皮层传入更为敏感,或更易于产生自发放电,从而引起不随意的运动。

在颤搐和亨廷顿舞蹈病以及由多巴胺能药物所引起的运动失调障碍中,均可用上述机制加以解释。“偏身颤搐”这个术语是指对侧STN损伤引起的不随意性肢体运动。在对STN实验性损伤的猴所作的代谢研究中,GPi和腹外侧丘脑的活动都降低,提示患此障碍时GPi传出可能减少。因此,STN损伤会导致GPi紧张性放电的明显减少,并使GPi神经元对肢体移位的时相性反应降低。

在亨廷顿舞蹈病早期,其特点为纹状体退化,并逐渐导致严重的运动失调障碍,表现为选择性地丧失了发出间接通路的纹状体神经元。随后,还可能引起STN神经元过度抑制,使GPi活动异常低下。同样,对用多巴胺能药物引起运动失调猴的代谢研

究提示,运动失调障碍可能是过度抑制间接通路和过度刺激直接通路所致,这两者均可使 GPi 的传出异常降低。

参考文献

Albin RL, Young AB, Penney JB(1989):The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Tr Neurosc* 12:366 – 375

Alexander GE. Crutcher MD(1990):Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Tr Neurosc* 13:266 – 271

DeLong MR(1990):Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Tr Neurosc* 13:281 – 285

Thomas Wichmann, Mahlon R. DeLong
陈 莹 译 陈国治 徐 斌 校

颅内声纳图

跨颅声纳术是利用穿过颅骨并经移动目标(主要是动脉血)反射回来的声波来显示颅内结构的图象技术。由于声波在颅骨中的严重衰减,用超声来研究颅内结构在 10 年前还很困难。Aaslid 等发表于 1982 年的具有里程碑意义的论文描述了用低频声波研究颅底大血管的技术,这导致了关于颅内血流动力学的知识爆炸。

原理

这项技术利用了声波自移动物体上反射时发生的频率移位的多普勒效应。一个探针置于颅上,电脉冲由压电材料转换成低频(1～2MHz)声波,穿透颅骨而聚焦于深部结构。这些信号自移动目标反射回,而移动目标中最重要的部分是动脉中的红细胞,它们将声波反射回探头,而后者则将声波信号再转换成电脉冲。这些信号由微处理器通过实时快速傅里叶变换进行分析,并将多普勒速度在示波器上用特别的波形显示出来。通过改变声波发射至信号分析之间的时间长度,便能决定反射信号源的深度,而通过所谓范围门控的过程,可让声波作用于某一特定血管沿长度方向的不同点上。基于这些研究,便能得到对脑血流速度的估计,业已证明这是脑血流的一种有效的估计。

目前,颅内声纳术尚仅限于采用多普勒技术。但是,实时图象处理技术已经开始出现。

窗

虽然颅骨对声波构成一道天然屏障,但声波可以通过某些骨组织比较薄的或有骨孔的部位(窗)进入颅内。

颧弓上方有颞窗,它由前、中、后三部分组成。穿过颞窗,声波可以作用于颅内颈动脉的一部分和大脑中动脉的第一段或称近段(M1)。在更深部位,若将探头的角度略微前倾,即可将声波作用于大脑前动脉的第一段或近段(A1),探头角度略后倾则可将声波作用于大脑后动脉的第一(P1)、甚至第二(P2)段。有时,后部的互交连动脉也能被测到。

将探头置于眼球上方,稍向内上方导引声束可使声波穿过跨眼眶窗作用于眼动脉和颈动脉虹吸管的上下床部分。

弯曲颈部开放头骨孔并把探头置于枕骨隆凸之下达到枕骨下窗。把声束导引入颅内,可将其作用于远段脊动脉、低位及中位基底动脉。

将探头放置于枕外隆凸尖,便可将声波作用于距状动脉和直窦。

在 5%～15% 的病人,找不着令人满意的窗。老人、女性、黑人和东方人尤其如此。解剖上的变异可能导致多普勒信号的消失或变形。一些可注入体内并能产生其自身声学信号的材料的发展将有助于那些不作反射的血管中血流的检测。

影响流速的因素

许多因素能改变大脑基底动脉血流的速度。这些因素包括病人的年龄、血压和心率(即心输出)、体温、二氧化碳张力、血液粘度、血管的直径及曲率、血流量,甚至大脑活动。声波作用角度的不同可能导致流速读数的不同,但在数值上不会有太大的变化。由于测量是通过手工放置探头进行的,结果的精确性往往取决于测量者的知识、技巧、努力以及经验。

指标

除了血流的方向,同时被检测的还有各种速度指标:收缩期峰值速度(V_s)、舒张期末速度(V_d)、平均速度(V_m)、高斯林搏动指数(PI)[$(V_s - V_d)/V_m$]、搏动传递指数[100×同侧搏动指数/对侧搏动指数]和阻抗指数[$(V_s\text{-}V_d)/V_s$](图 1 及图 2)。所测得的数据将与对侧的数据或与期望的正常值作比较。对训练有素的耳朵来说,声音的高低和湍流都为血流的异常提供了进一步的信息。

流速增加见于血管狭窄或血流量大的区域;缓慢的速度则见于狭窄区的远端或阻塞部位的近端。搏动增强可见于阻塞部位近端或颅内压增加处,搏动减弱则见于狭窄区的远端或低阻抗的通道,如动

静脉畸形的供血血管。

已用一些手段来对大脑血流动力学作进一步的评价，如姿势的改变、手臂的运动、颈总动脉和脊椎动脉的阻塞、以及低二氧化碳和高二氧化碳分压的使用。

应用

跨颅声纳术需要的是并不昂贵的便于携带的仪

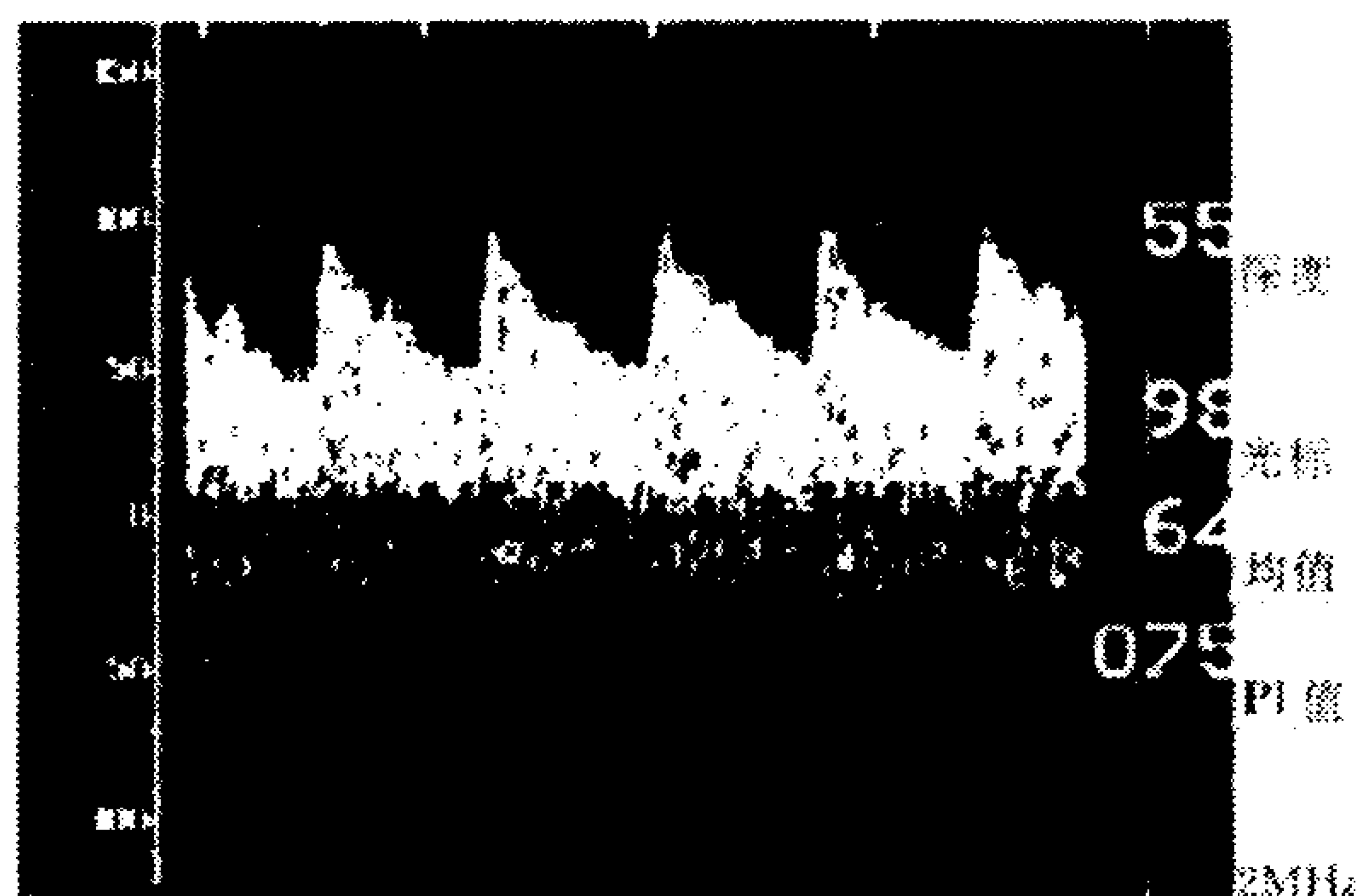


图 1 位于 55mm 处的正常大脑右中动脉，血流流向探头方向，$V_s = 98cm/s$，$V_m = 64cm/s$，$PI = 0.75$。

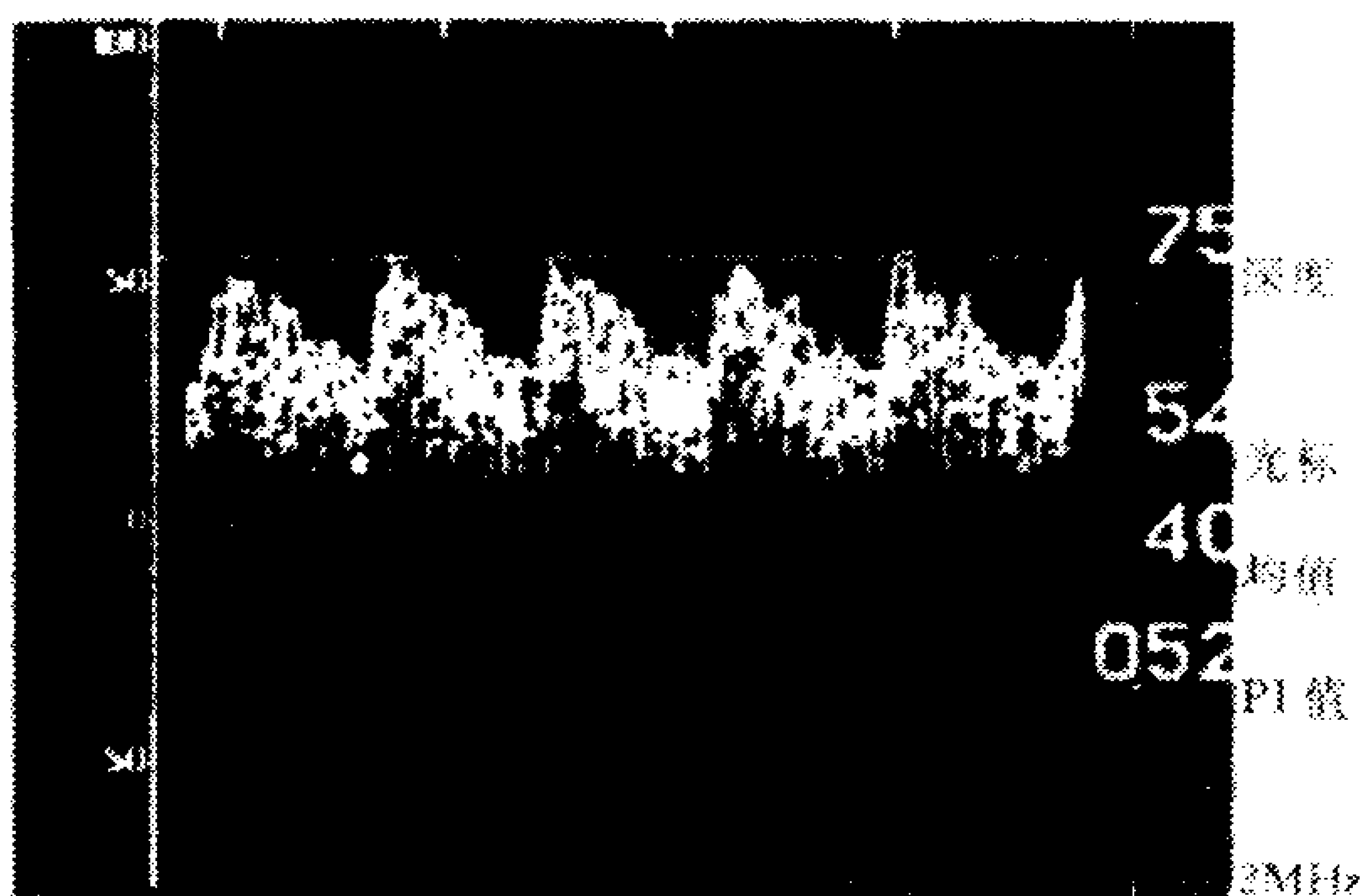


图 2 位于 75mm 处的正常颅底动脉，血流流离探头方向，$V_s = 54cm/s$，$V_m = 40cm/s$，$PI = 0.52$。

器。它可视需要安全地重复多次。监护探头的使用可得到大脑血流动力学变化的连续的即时的信息。

最近跨颅多普勒的现状已有报告（见美国神经病学学院报告，1990）。其用途已在以下诸方面得到确认：(1) 检测主要的颅底动脉的严重的狭窄（> 65%）；(2) 对已知严重狭窄或阻塞区域的病人，估测其侧支循环的模式及程度；(3) 对任何原因，特别是对蛛网膜下腔出血，引起血管收缩的病人进行跟踪及评估；(4) 检测动静脉畸形并研究它们的供血动脉和血流模式；(5) 对怀疑是脑死亡的病人进行评估。

另有一些用途仍在研究中：(1) 对患有各种血管病，如镰形细胞病、烟雾阴影及神经纤维瘤等疾病的儿童进行评估；(2) 在作大脑动脉内膜切除术、心肺分流术、其他脑血管和心血管手术，以及外科手术过程中的监测；(3) 对患扩张性血管病，如梭形动脉瘤病人作评估；(4) 对脑动脉的自身调节及其生理药理反应作评估；(5) 对偏头痛病人作诊断。

颅内狭窄的评估

显著的狭窄导致流速的增加，而速度在狭窄处最大；速度的增幅与狭窄程度有关。狭窄大于 80% 处可见明显的加速（图 3）。更严重的狭窄则会引起湍流信号，伪信号，最后则因阻塞而流速减小。搏动在狭窄近端增加，而在狭窄远端，特别是存在狭窄后端扩张时减弱。

被阻塞的血管在阻塞处多普勒信号失去，且在阻塞近端搏动增加，速度降低。如果在曾经发生过阻塞的部位再次出现高流速信号，则预示需要重新疏通。若血管阻塞处没有信号则提示一根健康动脉的声学标定可能不恰当。

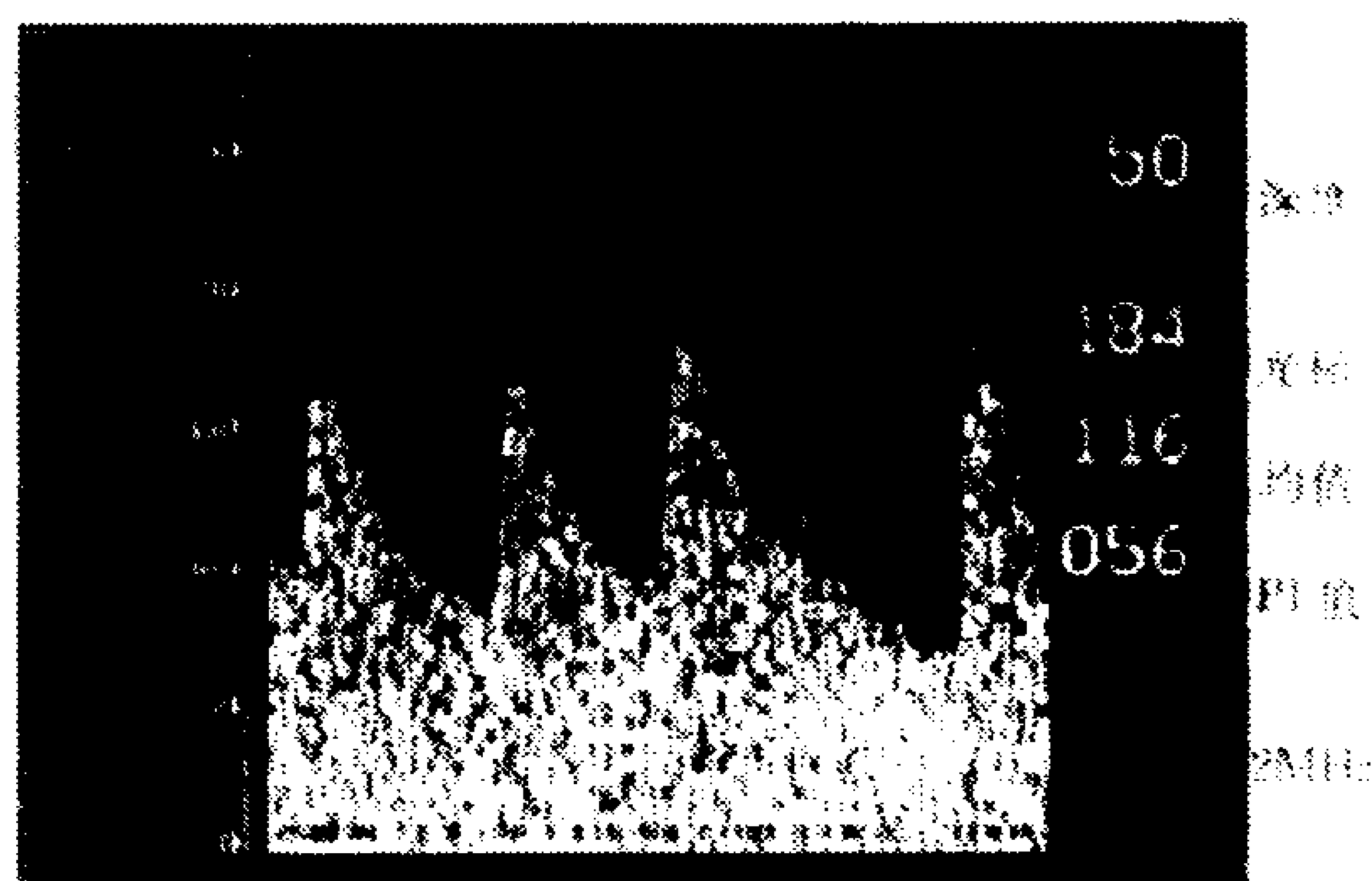


图 3 位于 50mm 处的大脑左中动脉狭窄，$V_s = 184cm/s$。

侧支血流的合适性

严重狭窄或阻塞处的侧支血流是否适合也可以得到评估。在颅内颈动脉阻塞的情况下，同侧大脑中动脉发生速度和脉动的降低（图 4）。同侧前脑动脉中血流方向的逆转和明显加速则提示存在侧支血流，从对侧循环流过前交连动脉；通过后交连动脉的后端循环的侧支血流也能得到显示。当侧支循环从同侧颅外颈动脉进入，也可以看到同侧眼动脉中血流的逆转。对被阻塞的血管进行重新疏通，可使这些变化逆转。

血管痉挛

血管痉挛是一种可怕的蛛网膜下腔出血的并发症。它将导致沿着痉挛血管长度方向的血流加速。这些变化可以在症状出现之前被检测到,从而有可能采取早期的治疗措施。外伤性血管痉挛也可相似地进行检测。血管痉挛的发展及其对治疗的反应,易于监测,按血流指标判断是否变得更坏或转向正常。

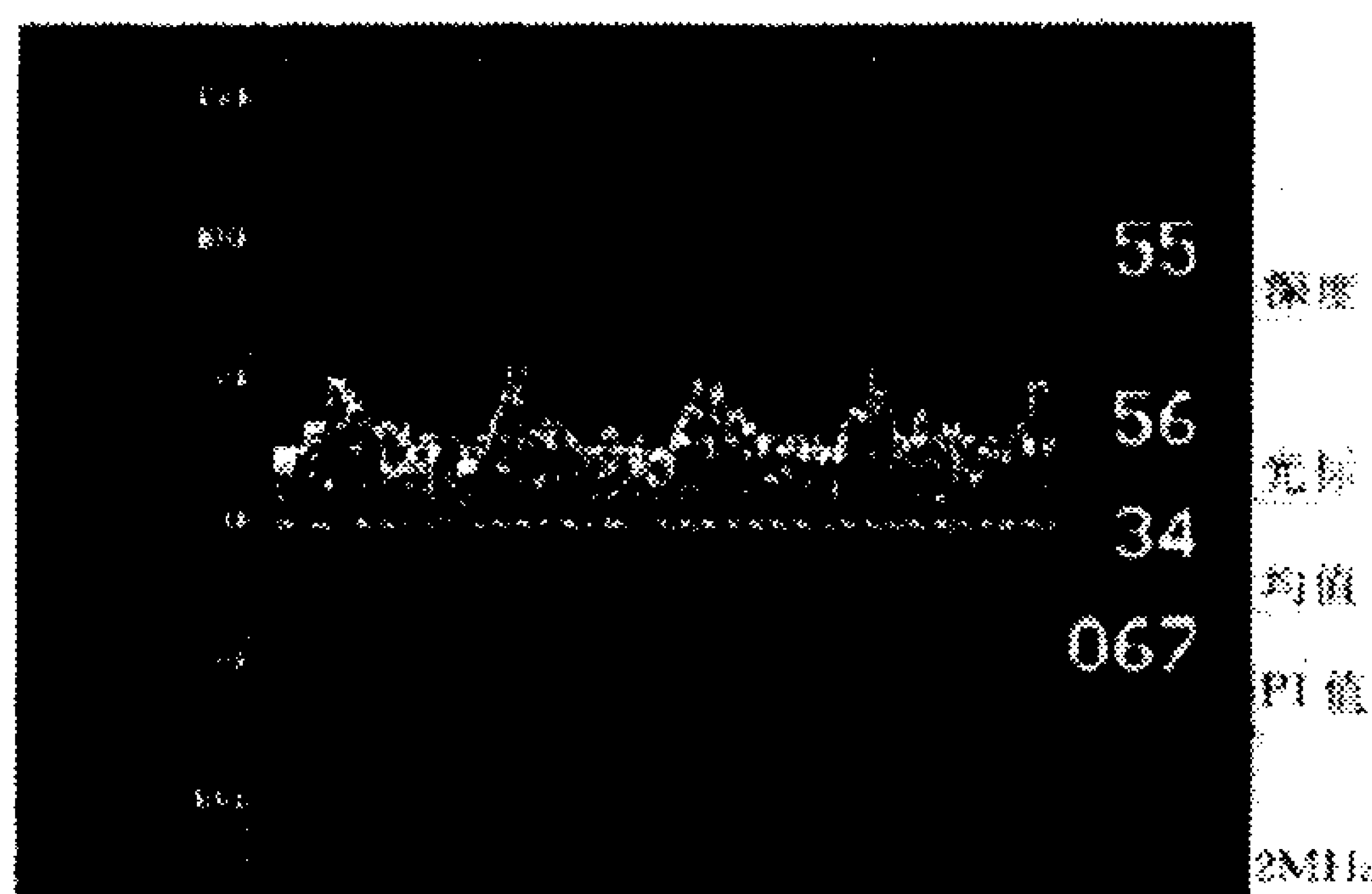


图 4 右颅内颈动脉阻塞同侧的大脑中动脉所显示的低 V_s 和 PI 值。

动静脉畸形

动静脉畸形(AVM)是高流量、低阻抗系统。主要供血动脉中会出现速度增加和脉动减小(图 5)。当由多根血管参与时,AVM 中血流主要来自于畸变

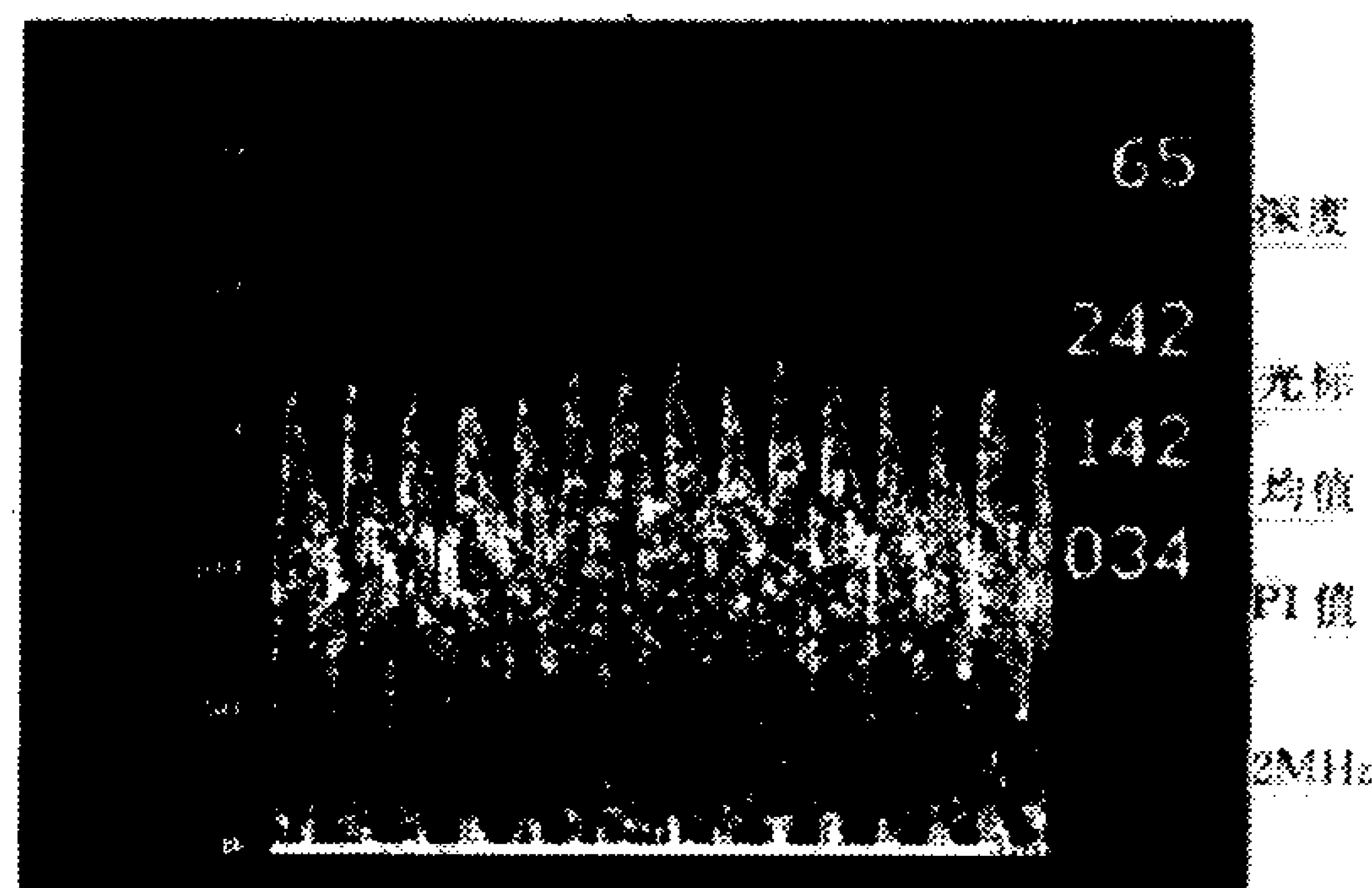


图 5 向一个大的动静脉畸形处供血的大脑右动脉后端非常高的 V_s 值和低 PI 值。

得最严重的那条血管。供血血管的自身调节出现障碍:阻塞同侧的颈总动脉并不诱发常见于正常血管中的补偿性变化;二氧化碳反应性也消失。动静脉畸形的成功切除或消失能使这些现象逆转。这些不正常现象会随动静脉畸形的再度出现而出现。

颅内压与脑死亡

颅内压增加(ICP)妨碍颅内血液流动。这反映为舒张期流速降低,收缩期流速降低,和脉动增加。波形看起来更尖,舒张期血流则完全停止。颅内压进一步增加可使舒张期血流逆转。血流的这些回响模式与临床脑死亡病人的平坦的脑电图模式有良好的相关性。成功地降低颅内压则使这些指标归于正常。

右-左吻合的检测

右-左吻合(如通过卵圆孔的肺动静脉瘘管)能使外周静脉血的凝块进入系统动脉循环。这些凝块随后将阻塞脑动脉,引起中风。由外周静脉注入的波动性盐水能借助于 Valsalva 方法穿过这样的吻合,而在声纳图上显示为尖头脉冲(图 6)。随之进行的心脏的和其他的检查能提供更为确定的诊断。吻合的关闭将使这些异常现象消失。

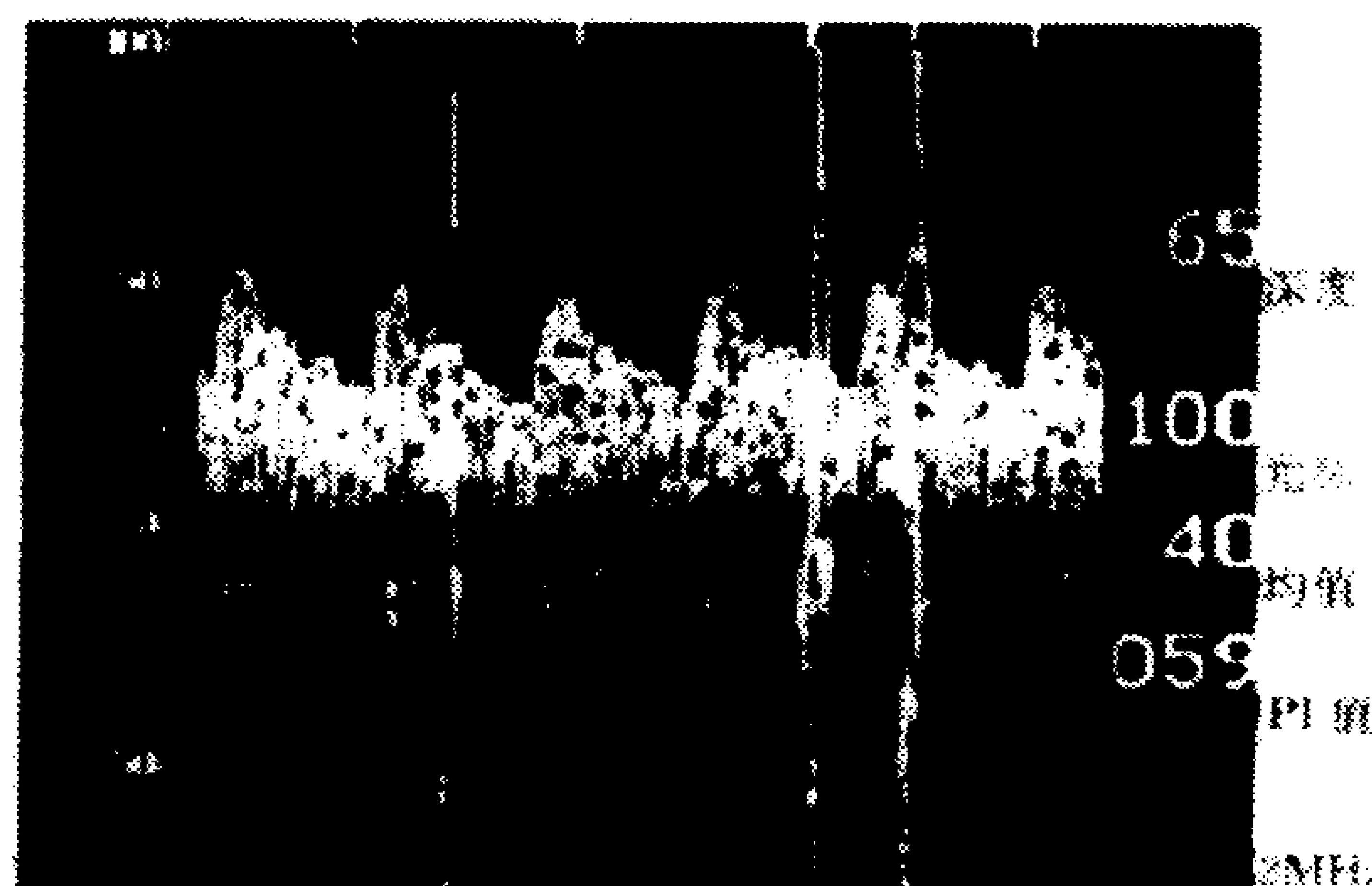


图 6 对有开放型卵圆孔病人静脉注入激动性盐水后,因气泡进入 MCA 引起的垂直线(伪迹)。

儿童疾病

早产和缺氧新生儿的声纳图也有异常。用于成人阻塞性疾病相似的方法也可用于研究大脑基底动脉的阻塞性疾病,诸如烟雾阴影和镰状细胞病等。这样的研究能使病孩避免血管造影的风险。

手术中的监护

手术中脑血流的监护(即在冠状动脉搭桥手术、颈动脉内膜切除术时颈动脉钳制)能对脑灌流及侧支循环的衰竭提供早期的警告。手术中和血管造影时进入脑血管的血栓可被及时发现。监护能对不宜手术的巨大的动脉瘤的供血管进行逐步阻塞。动脉内膜切除术后灌流过多综合征也能得到诊断。

大脑血流动力学

正如单光子发射计算机辅助断层照相术(SEPCT)所显示的,在速度和脑血流之间有着良好的相关性;二氧化碳反应性也是如此。变换姿势、严重贫血的矫正和视觉刺激期间指标的改变,也可以进行研究。对偏头痛病人的研究也在进行之中。

三维彩色多普勒血流监护

在这项较新技术中,由两个扫描臂对速度进行

采样,颅底动脉的三维复合图象(即冠向、水平向和侧向)能同时显现。不同颜色用于表示血流的不同流速及方向。这样,血管的精确辨识以及血流在这些血管的速度和方向能得到显示。

跨颅双重图象

用多普勒声波技术对颅内结构进行实时成象的研究正处于初始阶段,但颇有前景,可望在将来几年中通过技术上的改进能使之不久后可用于临床。

结论

跨颅声纳图自发明以来,在这10年中走过了一条漫长的路。它的众多的优越性及其广泛的应用使之成为一项极其有效的研究工具。人们正企盼着它的进一步的发展,包括它的新应用和它的双重图象功能。

参考文献

Aaslid R, ed (1986): *Transcranial Doppler Sonography*. Wein, New York: Springer-Verlag

Caplan LR et al (1990): Transcranial Doppler ultrasound: Present status. *Neurol* 40:696 - 700

Petty GW et al(1990): Transcranial Doppler ultrasonography: Clinical applications in cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc* 65:1350 - 1364

Report of the American Academy of Neurology, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee (1990): Assessment: Transcranial Doppler. *Neurol* 40:680 - 681

N. Venketasubramanian , J. P. Mohr

梁培基 译 杨雄里 校

婴儿猝死综合征(SIDS):一种神经方面的观点

婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome, SIDS)是1个月至1岁婴儿死亡的主要原因,其发病率世界各地不同,但北美洲和欧洲的发病率为每1000个活产婴儿中有1~2个。SIDS的定义是1岁以下婴儿的猝死,虽然经过包括尸解、死亡情况的检查和病史复习等充分的死亡后调查,但仍无法解释死因。10%~20%的1岁以下的无法预料的猝死病例中,通过仔细而完整的尸解,可检出其特殊死因,排除SIDS外,这些死因包括:先天性心脏病、心肌炎、心肌病、脑炎、脑膜炎、代谢性脑病(中链的乙酰辅酶A脱氢酶缺失)等情况。

SIDS概述

虽然本病有很多的变异,但典型的SIDS患者突然出现特征性的表现:2~4个月的男性婴儿,看来健康发育良好,可能有轻度腹泻或上呼吸道感染,无明显挣扎或吵闹而在睡眠中突然死亡。本病报道过的危险因素很多,俯卧位、奶瓶喂食、过热和孕妇吸烟虽被认为是最重要的,但这些是可以预防的因素。其他提到的危险情况包括多胎产(其危险可能与多胎产的婴儿出生体重低有关),种族(SIDS并非是一种基因性疾病,但在某些种族中较多见),孕妇使用吗啡、海洛因药物,出生体重较低,早产和缺乏产前护理。

尸检中,婴儿营养良好且无脱水。85%~100%的死婴胸内的脏器出现瘀斑状出血。胸腺、肺、心脏有瘀斑状出血的存在,许多研究者提出瘀斑的产生是由于上呼吸道阻塞导致剧烈吸气性呼吸所致,这种吸气产生足以转为使胸腔内毛细血管破裂的压力。在全身缺氧缺血的损害时瘀斑通常并不出现。一般情况下,睡眠时婴儿的上呼吸道阻塞可通过正常的神经唤醒机制而使之开放。在SIDS患者中,唤醒系统不起作用或在睡眠时调控呼吸神经的某些方面可能被损害。也就是说,假设的呼吸调控功能障碍可能是非阻塞性的,而是由于呼吸节律的消失诸如中枢性呼吸暂停或唤醒的衰竭,或由于上呼吸道阻塞的一个中枢类型产生呼吸运动障碍。对SIDS患儿同胞和出现过明显危及生命事件的婴儿所做的呼吸暂停和周期性呼吸的临床呼吸生理研究进一步支持了呼吸调节功能障碍的致病作用。心律失常也可引起无法预料的猝死,尸检时亦不能检出致死的解剖原因,但是在SIDS中,这种心源性机制的证据一直未能确立。因此,研究已集中到呼吸、睡眠状态和唤醒反应中呼吸调控的神经解剖基础。

呼吸的神经调节

心脏和呼吸功能的神经调控很复杂,尚未完全明了。有关的神经解剖及神经生理的知识很大部分来自动物研究,这是由于能够用于尸检的人类神经系统研究技术还相当有限。

呼吸调节功能是维持气体交换以满足诸如锻炼和睡眠等的机体代谢的需要。呼吸调控机制是一个反馈系统,它反馈气体交换效率的信息和流向延髓调控中枢再由中枢输出到神经肌肉的通气动力信息,从而维持一种高效的氧和二氧化碳的交换。可由血pH, P_{O_2}和P_{CO_2}监控的从颈动脉体和肺部神经内分泌小体的传入通路以及由气道和肺的扩张监控

的来自机械受体和刺激性受体的传入通路，均经第IX、第X对脑神经到达延髓孤束核。从那儿发出的联络纤维传到位于延髓的节律发生中枢，它是由在复杂振动网络中起作用的吸气神经元和呼气神经元组成，但其确切的机制、部位和神经递质的性质尚不明确。该节律发生中枢也受到来自脑桥的嘴侧部位、边缘系统、下丘脑、丘脑底部和丘脑区的调控影响。经整合的节律发生中枢的冲动由传出系统传出，该传出系统由一背侧呼吸核群(孤束核)和一腹侧呼吸核群(疑核后侧、疑核旁和面神经核后)组成。发自这些神经元核群的轴突交叉行向对侧的脊髓，然后再到脊髓内支配膈肌和肋间肌的运动神经元，发出神经支配膈肌和肋间肌。此外，来自背侧和腹侧呼吸核群的轴突传至疑核，该核发出神经支配咽、喉部的骨骼肌。网络的作用是通过胸部、喉部、咽部的呼吸肌进行良好的协调以使上呼吸道肌肉的舒张与膈肌、肋间肌的主动收缩同步发生，最后完成呼吸的节律性。

脑干星形胶质细胞增生

因为有呼吸控制作用的神经元位于延髓，所以人们的注意力一直集中在该区域。中枢神经系统中瘢痕形成的特征是星形胶质细胞增生，这种细胞增生是对包括缺氧和缺血在内的许多损伤的一种非特异性的反应过程。对发育期的脑中星形胶质细胞增生的评估，可以对发育进展作出估量。它主要根据伴有髓鞘的星形细胞(髓鞘化的胶质细胞)出现的发育变化和正常条件下(像软脑膜下和室管膜下脑干延髓区存在的星形胶质细胞)细胞增生出现的变化。

为确定星形胶质细胞增生的程度，目前所有的研究均强调需要定量化。考虑到脑中星形胶质细胞增生定量的困难和在 SIDS 中可能的异质性，人们预计在不同研究中应有不同的星形胶质细胞计量方法。可是，值得一提的是在许多星形胶质细胞增生定值的报道中均呈现一致性。星形胶质细胞增生的区域基本上是在含有认为能作呼吸调控的延髓区的脑干被盖部的神经元(表 1)。在妊娠早期或新生儿早期，遭受严重缺氧-缺血损害的婴儿中，这也是病理学敏感区域。在这些症状明显的婴儿中，可出现梗死，其受损区域与 SIDS 中稀少的星形胶质细胞增生在同样的神经解剖分布区。由此造成一种可能，认为脑干的这一区域在发育过程中易受缺氧-缺血损害。因为 SIDS 中星形胶质细胞计数与对照组无差异，所以不可能用这些计数作为 SIDS 诊断性测试的一个依据。

表 1　脑干星形胶质细胞增生

部　位	对照组					SIDS(GFAP)				
	−	+	++	+++	(N)	−	+	++	+++	(N)
延髓										
中线	0	4	5	10	(19)	0	3	3	38	(44)
旁正中核	3	14	2	0	(19)	2	4	16	24	(46)
网状大细胞核	3	15	1	0	(19)	2	6	21	17	(46)
外侧网状核	7	10	2	0	(19)	3	5	18	20	(46)
NTS	8	11	0	0	(19)	2	10	20	11	(43)
DVN	7	10	2	0	(19)	0	3	9	30	(43)
ION	3	6	5	5	(19)	0	3	5	38	(46)
脑桥										
中线	1	2	3	13	(19)	0	2	3	38	(43)
中线网状核	6	9	4	0	(19)	2	19	15	10	(46)
外侧网状核	12	7	0	0	(19)	2	28	12	4	(46)
中脑										
中线	0	2	6	11	(19)	0	4	7	25	(36)
中脑网状核	7	12	0	0	(19)	3	19	16	1	(39)
S.C.	12	6	1	0	(19)	11	21	4	1	(37)

NTS＝孤束核

DVN＝迷走背核

ION＝下橄榄核

－＝无星形细胞/600μm²

＋＝<5 个星形细胞/600μm²

＋＋＝6～10 个星形细胞/600μm²

＋＋＋＝>11 个星形细胞/600μm²

S.C.＝上丘

GFAP＝胶质纤维酸性蛋白

脑干神经元的树突棘密度

两个研究组分别报道了 SIDS 患者中有树突棘的存在,并已说明此项观察作为脑干神经成熟改变的依据。受检神经元位于延髓被盖部。正常发育组中,该区域棘的数目在妊娠 34～36 星期达高峰,出生后迅速下降。在 SIDS 组中,棘的数目持续超出这个发育时期的水平,直到婴儿早期才下降(图 1)。因这些神经元位于心脏呼吸功能的神经控制受损的脑干区域,在 SIDS 患者中可能存在高级呼吸调控的功能损害或相当程度的发育不全。在 SIDS 中,呼吸控制系统的其他组成部分,如舌下神经核的运动神经元和膈神经的颈髓前角细胞,未显示有发育迟缓。

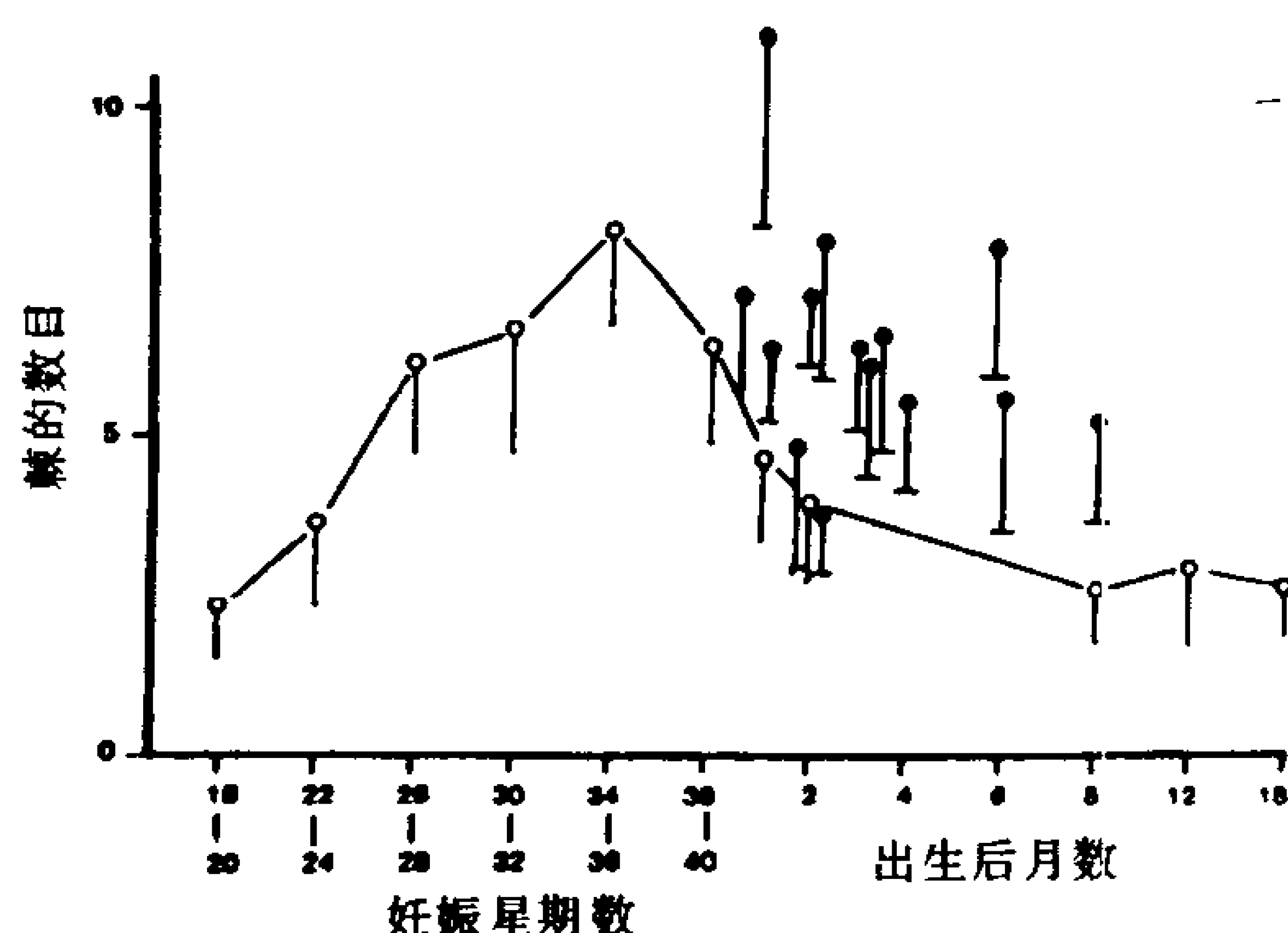


图 1 SIDS 患者(·)和对照组(∘)延髓网状结构中的树突棘密度(棘数目/25μm)在发育过程中的变化。

脑干内神经递质

虽然人们的意见未完全一致,但初步的某些研究中已报道了在死于 SIDS 或其他原因的婴儿脑内检测的一些选择性酶水平。运用少量病例和有限的解剖样本,将 SIDS 与对照组婴儿进行比较:SIDS 脑干内的多巴胺-β-羟化酶、去甲肾上腺素合成酶、苯酚乙醇胺甲基转移酶(phenolethanolamine methyltransferase)和肾上腺素合成酶的活性均较对照组低。在 SIDS 中也有报道延髓腹外侧的儿茶酚胺能神经元的树突发育延迟。

阿片制剂在对呼吸调控中的作用是众所周知的,所以几个研究组试图来评估内源性阿片系统。一患有频繁的呼吸暂停并由纳洛酮使症状缓解的 Leigh 脑病患儿,其死后的尸检分析显示脑干内有高度浓集的内啡肽。一项未经证实的研究显示 SIDS 的呼吸暂停患者和其同胞兄妹的脑脊液中 β-内啡肽活性增高。这提示 SIDS 可能伴有一种内源性阿片系统活性增高。有一项研究报道 SIDS 患者甲-脑啡肽水平高于对照组 2 倍;然而,另一项报道 SIDS 与对照组间无差异。因此,关于 SIDS 中内源性阿片水平的改变仅有某些模棱两可的证据。

波士顿儿童医院的小组正进行一些有希望的研究,该研究运用受体放射自显影法进行一种神经化学和神经解剖相关性的探索,以解决目前在文献中存在的一些明显的矛盾。该方法将能对脑的特殊区域的神经递质受体密度定量。

颈动脉体的化学受体

位于颈总动脉分叉处的颈动脉体,通过呼吸调控反馈机制,对随呼吸改变而变化着的动脉 P_{O_2}、P_{CO_2}、pH 起反射性反应。由于这种体内平衡的作用,人们已假设颈动脉体同 SIDS 的发病机制间可能相关。虽然一些报道描述了颈动脉体增生和发育不良,但另一些报道并未发现该种异常。

我们已检查了 SIDS 患者和年龄匹配的对照组颈动脉体的儿茶酚胺含量,发现患者去甲肾上腺素、多巴胺和肾上腺素的平均水平高于对照组。最显著的差异是多巴胺的浓度增高 8 倍(表 2)。在动物和人中,给予多巴胺,通过直接对颈动脉体作用而抑制呼吸。多巴胺减少了颈动脉体神经冲动的发放,这种发放减少导致通气下降,尤其是呼吸频率和潮气量减少。多巴胺也抑制颈动脉体对缺氧的反应。因此,SIDS 患者颈动脉体内高含量的多巴胺和去甲肾上腺素浓度增高的迹象提示他们的化学感受器可能被抑制,使之易受缺氧的损伤且不易被激活。如果多巴胺水平的增高是继发于慢性缺氧,颈动脉体的主要细胞应该会增生。SIDS 颈动脉体的形态学和形态测定的研究显示化学感受器细胞的大小和体积没有增加,因此提示 SIDS 中儿茶酚胺含量的增高可能同颈动脉体神经递质释放的一种异常调节有关或者由于急性缺氧的短暂发作不足以产生主要细胞的增生。

其他神经病理的观察

人们已进行了许多有意思的神经病理观察,虽然在某些方面这些观察的重要性并不显而易见。

表 2 SIDS 患者和对照组颈动脉体儿茶酚胺含量

儿茶酚胺 (ng/g 组织)	SIDS 患者	对照组	差异性 p－<
多巴胺	1622	202	0.02
去甲肾上腺素	502	276	0.02
肾上腺素	125	47	0.10

脑部发育 SIDS 患者的脑明显重于同样年龄和身

高的对照参数。一些资料提示并不是出生后脑不成比例地生长,而是婴儿出生时即有比较大的脑。虽然不能排除死亡前的轻度脑水肿,但SIDS中脑体积增大的原因不明。

松果腺　松果腺的正常生理学功能不清楚。由于SIDS于睡眠期间发病,而且松果腺又被认为影响昼夜节律,因此SIDS与松果腺功能间可能存在一种联系。一个研究组观察到用形态测定法测定松果腺体积,发现SIDS的松果腺体积与相应年纪的对照组相比要减小。松果腺体积缩小的意义不明确。

脑室周围和皮层下的白质软化　20%~25%的SIDS患者中发现脑室周围和皮层下的白质软化。这两种损害均由于低灌注和缺血损害所致。皮层下的白质软化具有下列表现:软化灶边界不清,无凝固性坏死,明显的局灶性,星形胶质细胞增生少,罕有轴突肿胀,无小神经胶质细胞增生。

髓鞘形成　SIDS患者脑的某些区域出现髓鞘形成延迟。这些区域包括在外侧膝状体水平的颞叶、额叶和内侧脑脚(medial crus pedunculi)。这些提示迟缓的髓鞘形成会影响以后髓鞘束的形成,但这些出现延迟的区域并不对应于特定的解剖部位或功能部位。特别是那些位于脑干对呼吸调控起重要作用的部分,并不出现髓鞘形成的延迟现象。

人们已经研究了周围神经系统中与呼吸调控有关的传入、传出神经的髓鞘形成。出生时迷走神经的髓鞘形成良好。然而,在SIDS中,有记载表明存在细小的有髓鞘纤维轴索比例减少的类型。这种变化的意义不清楚,但提示有髓纤维的发育延迟。

下丘脑　最近一则报道中,研究人员检查了少量SIDS患者和对照组婴儿的下丘脑,提出5-羟色胺能方面的变化可能会破坏睡眠节律,胆碱能的变化可能会扰乱从睡眠状态中觉醒。进一步的探索尤其重要。

神经病理和可能的发病机制

先前的观察均提示一个导致SIDS的多因素和多阶段的发病过程(图2)。

流行病学资料所表明的产前因素在SIDS中起重要作用。这些因素包括来自母亲的,如体重增加少、贫血、尿路感染、较高吸烟率、产前护理率低、不恰当的药物使用率高。SIDS婴儿也有表明在妊娠早期处于不利因素的症状:产前发育迟缓,出生体重低,产后生长慢,低于平均体重、身高和头围,以及某些畸形发生率高(疝、畸形足、血管瘤、某些心脏问题)。这些发现提示死于SIDS的婴儿由早期妊娠造成的一个或多个易患病点,这些薄弱之处损害机体对于内部和外部需求的正常反应。

导致SIDS发病原因的环链

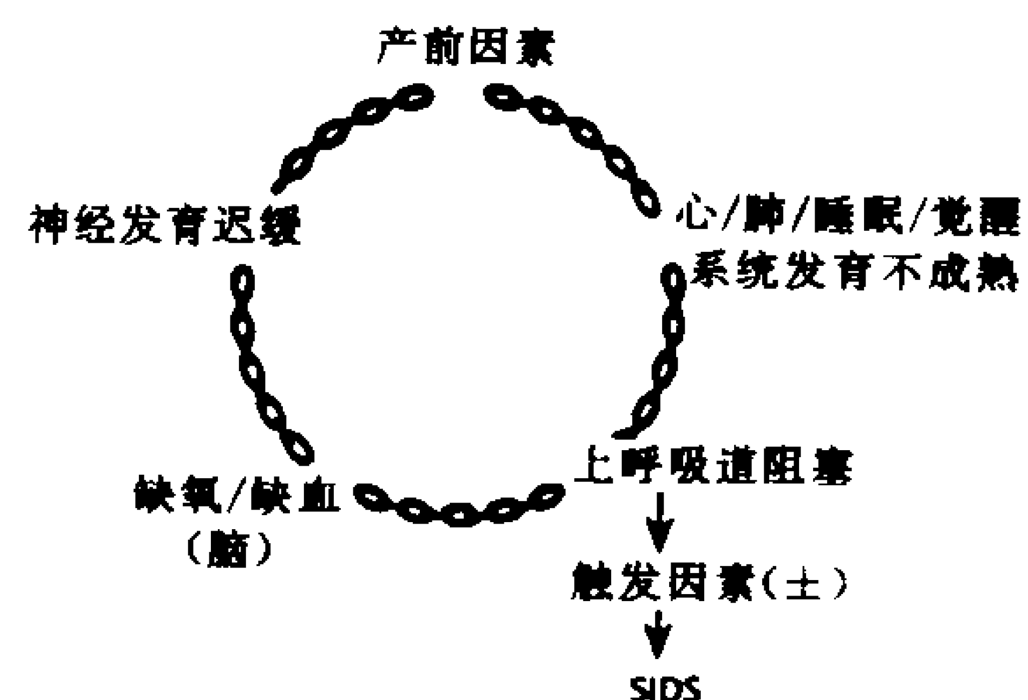


图2　假设为SIDS多阶段发病过程的病理机制。

第二个环节是正常的呼吸睡眠系统的不成熟,该系统在婴儿的最初数月内经历重要的变化并产生对外界危害的敏感性。在第1个月内,婴儿每天睡18h,其中70%的时间处于REM睡眠。根据睡眠阶段的不同,呼吸和体温调控亦不同。REM睡眠期间,体温调控良好。3个月时,发生重要的发育变化,即睡眠时间减少且REM睡眠更少。新生儿期,呼吸慢而平稳,但对代谢需要相对不敏感。在最初的3个多月,呼吸变得更敏感和迅速,但不平稳。在3个月时,呼吸呈一种特异的波动模式,即不规则地反复出现几次呼吸后伴随一次呼吸暂停的类型。4个多月时,呼吸变得高度敏感,对代谢需求反应迅速并更稳定。事实上,许多发育成熟的重要变化和调节均发生于婴儿的最初6个月内,其中的某些改变增加了这些婴儿发生SIDS的易感性。

SIDS链的第三个环节是假设的亚临床的呼吸不稳定性,表现为上呼吸道阻塞。从解剖和生理两方面来看婴儿易在咽部发生阻塞性事件。出生时,咽区很狭窄,这种情况将持续至1岁。在这期间,下颌骨生长,口咽部也再一次塑形,所以这可解释1岁后为什么不发生SIDS。另外,婴儿的下颌骨小,颞颌关节较浅,使得下颌骨向后移位而使咽部气道闭塞。最近一篇报道讨论了SIDS患者的舌比对照组婴儿更重、更长、更宽厚,但这一发现还未被其他研究证实。

气道开放是气道扩张力和气道收缩力之间的一种平衡的结果。吸气时主要的收缩力量是吸力和由颈部屈曲导致的气道压缩。扩张的力量是由起着打开气道作用的上呼吸道肌肉的收缩产生。问题是在REM睡眠期这些肌肉被抑制,而婴儿很大部分时间在REM睡眠度过,这种睡眠使得上呼吸道塌陷的危险增加。呼吸道感染及其分泌物更进一步损害气道

的开放。

第四个可能是个严重的环节，即缺氧对脑部的损害。缺氧-缺血性脑部损害的有力证据有：脑干星形胶质细胞增生，脑室周围和皮层下的白质软化发生率增高，次黄嘌呤水平增高，和颈动脉体的神经递质增多。虽然人们并未很好地评论，但缺氧-缺血对脑部的损害也可影响成熟过程及造生神经的发育迟缓。星形胶质细胞增生指示的延髓损害可进一步削弱唤醒和换气反应。

第五个环节是神经发育成熟迟缓，表现为树突棘发育迟缓和髓鞘形成迟缓，这是由于不明原因的产前因素或可能由缺氧-缺血性损害所造成。这种发育不成熟能选择性影响已受产前因素损害的婴儿，使心脏呼吸-睡眠-唤醒系统处于不稳定。

触发和应激反应的因素，使未来事件复杂化是第6个可能的环节，这两个因素可破坏已有的良好运作系统的平衡，而造成 SIDS。诸如改变睡眠模式，体温过高，俯卧位和感染等触发因素并不足以致死，但在一个易患病的呼吸系统上出现上述因素将足以改变这一平衡状态。

这个发病机制的图表集中了 SIDS 中的主要观点并强调了神经病理学的证据中所指出的发育迟缓和缺氧-缺血性损害是最终导致 SIDS 发病原因的重要环节。

参考文献

Becker LE(1990): Neural maturational delay as a link in the chain of events leading to SIDS. *Can J Neurol Sci* 17:361 - 371

Quattrochi JJ. McBride PT. Yates AJ(1985): Brainstem immaturity in sudden infant death syndrome: A quantitative rapid Golgi study of dendritic spines in 95 infants. *Brain Res* 325:39 - 48

Rognum TO. Saugstad OD. Oyasaeter S, et al(1988): Elevated levels of hypoxanthine in vitreous humor indicate prolonged cerebral hypoxia in victims of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 82:615 - 618

Takashima S. Armstrong D. Becker L, et al(1978): Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome? Brain gliosis and vasculature. *Ann Neurol* 4:257 - 262

Laurence Edward Becker

蒋雯巍 译 蒋雨平 校

假脑瘤

假脑瘤(良性颅内高压)是一个原因不明的临床综合征，其特点有：(1) 颅内压增高；(2) 脑室缩小；(3) 脑脊液化学成分正常；(4) 没有明确的神经病理改变。假脑瘤可发生在任何年龄组，但以 10～40 岁间的肥胖妇女最多见。典型病例病程短，对简单的药物治疗有反应，复发率低。但如果未及时发现并治疗，假脑瘤可导致严重的视力缺失，所以让人放心的名称——“良性颅内高压”，多少有些误导倾向。

病因

据报道，假脑瘤和许多病因有关，包括：月经紊乱、妊娠、口服避孕药、艾迪生病、长期皮质激素治疗、撤停皮质激素后、中耳炎、乳突炎、颅底骨折、严重的头部闭合伤、颈静脉结扎、上腔静脉综合征、肺源性心脏病和右心衰竭。约 5%～30% 患者脑动脉造影显示硬膜窦血栓形成。其他的病因还有药物反应，如服用四环素、磺胺甲异噁唑、呋喃妥因、维生素 A 过量或缺乏、过敏反应(如蜂叮咬后)、高热、严重贫血和真性红细胞增多症。尽管病因众多，但仅 50% 以下是明确的，所以假脑瘤的诊断仍然是一种排除诊断。

发病机制

人们广泛推测假脑瘤是脑实质普遍水肿所致。脑室缩小、患者常出现的内分泌或电解质紊乱及偶然脑活检中发现的“水肿”均支持这一假说。这一综合征的一个明显的特点是，尽管患者颅内压明显增高，但一般情况却相当好。近年来人们主要关注蛛网膜粒水平上脑脊液的吸收障碍，认为这一异常源于硬膜窦压力增高或脑脊液通过蛛网膜时的阻力增高。放射性药物在脑脊液中的清除延迟、脑脊液灌注试验异常及部分病例脑血容量上升均支持这一观点。表 1 根据两种发病机制对众多的假脑瘤病因进行了分类。

脑水肿 假脑瘤最常见的病因是细胞外(间质)水肿。这一结论与本病的特点，即颅内压增高、无异常神经病理改变及脑室缩小相符合。渗透压改变所致的水肿是血浆低渗的结果，与月经紊乱、抗利尿激素(血管加压素)分泌异常及口服避孕药有关。据报道，妊娠或青春期患者脑脊液血管加压素水平明显上升。血管源性水肿是由于脑中毛细血管渗透压改变所致，可能与药物反应、中毒、过敏反应、激素撤停

及艾迪生病有关。

表1　假脑瘤的病因

1. 脑水肿		
	渗透性水肿	月经初潮和肥胖
		月经紊乱
		妊娠
		口服避孕药
		ADH 分泌异常
	血管性水肿	中毒
		过敏反应
		药物反应
		糖皮质激素治疗中的撤停
		艾迪生病
2. 脑充血		
	静脉高压	硬膜窦血栓形成(外伤,乳突炎)
		颈静脉结扎
		上腔静脉综合征
		肺源性心脏病
		右心衰竭
		真性红细胞增多症
	动脉扩张	严重贫血
		发热性疾病

脑充血　静脉受阻或动脉扩张所致的脑血管床扩张,可能是25%假脑瘤患者的病因。病因不明的患者进行脑血管造影常可发现意想不到的静脉窦血栓形成,提示中耳炎、乳突炎、颅底骨折及头部闭合损伤中隐匿性静脉阻塞参与假性脑瘤综合征的发生。静脉高压伴脑血管床扩张,也是颅外静脉闭塞肺源性心脏病和右心衰竭的一个常见特征。继发于动脉扩张的脑血管床扩张可解释严重贫血及发热性疾病所致的假脑瘤综合征。

临床表现

假脑瘤患者的症状和体征一般类同,包括头痛、呕吐、视乳头水肿,偶尔可见外展神经麻痹。尽管颅内压明显升高,但患者外观很健康。年纪小的患者可能因为头痛而常出现无条理和易激惹,慢性病例可出现视力缺失和视神经萎缩,一般不出现癫痫,亦无神经系统局灶损害。

对疑似假脑瘤的患者均应行头颅CT或MRI检查,即使在诊断可以充分肯定的情况下,上述检查也应在腰穿前进行。如果中线脑室系统大小正常或缩小的话,则足以排除脑积水、脑部肿瘤和脑炎之类的诊断。颅骨X线片、脑脊液灌流试验及EEG在鉴别诊断中均无多大价值。如果无明确病因可循或症状在脑损伤、中耳炎后出现,MR血管造影可帮助检出硬膜窦血栓形成。

一旦排除脑部占位病灶或脑积水,则行腰穿检查。测压并收集脑脊液作实验室分析。尽管初压很高,偶尔可达3.92~5.88kPa,但放掉一小部分脑脊液后(10~15ml)压力可在正常范围(98~147Pa)。脑脊液细胞计数正常,脑脊液蛋白质含量正常或偏低。

治疗

治疗假脑瘤的目的在于降低颅内压,防止视神经萎缩所致视力丧失。大部分病例保守治疗有效。诊断性的腰穿检查常可很快改善症状,可作为治疗的第一步。如果病因明确则应采取特殊治疗,对肥胖儿童主张控制体重、限制钠盐摄入。乙酰唑胺(diamox)或短程大剂量的糖皮质激素治疗可有效控制较严重的难治的颅内高压。对于使用糖皮质激素后综合征加剧的激素治疗显然为禁忌,这种情况下,激素需逐渐地减量。

如果经过正规药物治疗后,症状仍持续存在,则可进行多次的腰穿放脑脊液。随症状改善腰穿间隔期可逐渐拉长,每次穿刺尽可能多地放掉脑脊液。根据年龄不同,放掉的脑脊液量从15~75ml不等。

如果药物治疗及腰穿均无效或视力显著下降,则应行手术治疗。常行的手术是腰蛛网膜下腔——腹腔分流术。手术方便简单且效果好,没有或很少不良反应。如果所有这些治疗都无效的话,可行颞下减压术。

随访

假脑瘤治疗的患者治疗后需进行仔细的神经系统、眼底镜和视敏度检查,如果症状持续存在,需考虑其他疾病的可能。如果早期发现并治疗恰当的话,大部分假脑瘤患者预后良好。

参考文献

Hammer M, Sorensen PS, Gjerris F, Larsen K(1982): Vasopressin in the cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus and benign intracranial hypertension. *Acta Endocrin* 100:211 - 224

Milhorat TH(1978): *Pediatric Neurosurgery*. Philadelphia: FA Davis, pp 369 - 371

Milhorat TH (1987): *Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas*. New York: Neuroscience Society of New York, pp 89 - 95

Ray BS. Dunbar HS(1951): Thrombosis of the dural venous sinuses as a cause of "pseudotumor cerebri." *Ann Surg* 134:376 - 385

Sklar FH (1985): Pseudotumor cerebri. In: *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, pp 350 - 357

Thomas H. Milhorat
卢家红　译　蒋雨平　校

惊恐障碍的心理生物学

惊恐障碍(PD)是一种慢性疾病,其特征是自发的、未经挑动的、极度的恐惧发作。发作时伴有自主神经功能亢进的典型症状,包括出汗、心悸、脸红、头晕,以及人格解体,害怕会死、害怕失去控制等精神症状。过度换气和感觉异常也是惊恐发作的常见症状。这些症状的持续和反复发生可能导致继发的广场恐怖综合征,病人因害怕离开安全环境后出现惊恐发作而不敢离家远行。此综合征看来具有家族性的特点,孪生子研究提示同卵双生的PD的同病率为30%或更高。

历史上,19世纪内科医生把惊恐障碍当作"神经衰弱"。20世纪早期和中期则被认为是"焦虑性神经症"。然而在20世纪60年代,随着抗抑郁药丙咪嗪对反复惊恐发作的焦虑症病人疗效的发现,PD被认为是一种独立的焦虑性障碍。这种看法在1980年得到了正式的认可,在1980年美国精神病学会出版的DSM-III中,它被包含在焦虑障碍那一节中。本病在社区中的患病率为2%~5%,这意味着目前至少有500万美国人患有此病。治疗有效药物的出现,引起对本病的病理生理学和治疗作用机制进行了相当多的临床前期和临床期的神经科学研究。其中,大脑去甲肾上腺素(NE)系统在有关PD的研究中是一个重要的方面。

去甲肾上腺素能神经元的功能

电刺激脑中主要的NE神经核蓝斑(LC),发现与动物的恐惧行为有关。这符合于运动自由的动物。而且,暴露于危险情境中的动物LC激活率明显增高,而5-HT和多巴胺主要神经核群的活性却保持不变。特异的α_2肾上腺素能颉颃剂育亨宾(yohimbine)能提高LC细胞的活性,也能使动物产生恐惧反应。

临床意义 育亨宾用于临床人群的研究显示,PD和创伤后应激障碍(PTSD)的病人比起正常对照者或其他精神障碍患者如精神分裂症、心境障碍和强迫症更易产生惊恐发作。这些资料提示PD和PTSD病人中的一个亚群有NE功能异常。但使用异丙肾上腺素进行的研究表明,惊恐的病因可能与β受体的病理作用有关。

影响NE功能的药物,如三环抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂对阻止自发性惊恐发作有效,这更加提示NE功能障碍是许多病人惊恐的病理生理学基础的一个重要部分。NE功能障碍也许能解释与PD有关的其他临床现象。例如精神振奋剂咖啡因、可卡因和苯丙胺使PD病人比正常者更易诱发惊恐发作。PD病人(但不是抑郁症)中的其他临床问题,如三环类药物治疗的起始阶段临床症状加重,可能在一定程度上由于NE功能障碍,构成PD临床症状加重的基础。

虽然NE功能障碍理论可解释自发性惊恐发作,但它不能完全解释PD其他重要的临床表现,诸如期待性焦虑、情境性惊恐和广场恐怖行为。也不能完全解释平均发病年龄是在20岁至30岁出头。

5-羟色胺能神经元的功能

5-HT神经元位于中缝核背侧,具有多种生物学功能,包括调节情绪。在动物模型中,药物使中枢5-HT的耗竭,导致活动亢进和攻击性行为。而且急性和慢性应激模型可使5-HT受体亚型的密度发生变化。如急性不动性应激导致大鼠皮层5-HT2受体增多,而不可避免的电击导致类似区域的^{3}H-丙咪嗪结合减少。

临床意义 迄今,对PD中5-HT作用的评估得出了不同的结论。5-HT受体激动剂m-氯苯哌嗪(mCPP)口服时,可引起PD病人焦虑,但正常对照者则不会出现。与此相反,静脉给予mCPP时正常对照者和PD病人都表现类似的焦虑增多。然而,较新的抗惊恐药物如5-HT回收阻滞剂氟戊赛命、氟西汀和氯丙咪嗪临床证实对PD有效。长期给予这些药物时普遍改善5-HT的神经传导。有资料显示氟戊赛命可能通过一种特殊的5-HT-NE功能的相互作用对NE功能失调产生影响。临床前期和临床期的研究提示NE和5-HT能神经元系通过一种重要的功能方式发生相互作用。将来PD的研究需要对这些重要的神经元系统之间的相互作用的意义进行评估,因为无论是NE假说还是5-HT假说都无法完全解释PD的临床现象,或PD对不同药物治疗及非药物治疗的反应。

苯二氮䓬-GABA系统的功能

现已发现苯二氮䓬类药物对人和动物能产生很强的抗焦虑作用。这种作用通过特异的苯二氮䓬(BZ)受体介导,使GABA受体发生变构,从而改善神经元的氯离子传导。苯二氮䓬类如阿普唑仑和地西泮是BZ受体的完全激动剂。反向激动剂如β-咔啉-FG-7142是很强的致惊厥和致焦虑药物,而颉颃剂如氟马西尼能翻转激动剂作用或本质上不通过改变GABA的功能,起反向激动剂的作用。不可控制

应激的动物模型显示行为缺陷(探寻减少和逃避的行为减少)与 GABA 的活动功能降低和脑 BZ 受体占有率下降有关。

临床意义 阿普唑仑和氯硝西泮对 PD 有效,并能迅速产生治疗作用,不像抗抑郁药那样见效缓慢。有证据表明,这些药物除了能阻断惊恐发作外,还对期待性焦虑有效。期待性焦虑是 PD 的一个常见的使人失去活力的症状。此外,PD 病人在使用三环类药物的起始阶段会感到焦虑加重,他们常需要这些药物的帮助。但长期用药后的戒断综合征已有详细的描述,因而对 PD 病人需慎重使用这些抗焦虑药物。较新的药物如部分 BZ 受体激动剂阿贝卡奈(abecarnil),既能产生抗焦虑作用,又没有很强的镇静作用及戒断反应。

一篇振奋人心的论著是关于 PD 的 BZ 受体功能研究。人们发现颉颃剂氟马西尼可诱发 PD 病人的惊恐发作,但对正常对照者则没有这种作用。对这项观察的解释认为 PD 的 BZ 受体谱中有一处功能移位,因而导致颉颃剂的作用更像一种部分的反向激动剂。大量 BZ 受体配体的发现与新的脑影象技术如 SPECT 和 PET 的激增,预示 PD 的神经生物学研究有着令人鼓舞的前景。尤其是 SPECT 配体^{123}I 碘马西尼(iomazenil)已成为临床影象学非常有特征的标识。正常人^{123}I 碘马西尼的结合位测定已经完成,病人组的评估正在进行。

神经多肽系统

神经多肽可能参与惊恐障碍的病理生理。临床前期的研究表明,促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)高度聚集在蓝斑及其相关区域。对大鼠的 LC 直接使用 CRF 可明显地提高神经元的激活性,这与恐惧行为的发生有关。给动物脑室内使用 CRF 也促发惊恐或恐怖样状态。另一种神经多肽缩胆囊肽(CCK)高度聚集在哺乳动物的大脑皮层、杏仁核和海马(这些区域与焦虑反应有关),它是大鼠和一些灵长类动物产生焦虑的物质。这些行为效应可被苯二氮䓬类和特异的 CCK 颉颃剂翻转。

临床意义 CRF 可能在 PD 的病理生理学中起着重要的作用。动物给予 CRF 时出现急性应激反应的典型的临床表现,包括恐惧行为、中枢和外周儿茶酚胺含量增高、血浆 ACTH 水平升高。因为这些不同的作用,CRF 可能在一定程度上与惊恐发作时的许多躯体症状有关,如心悸、出汗、恶心、血压改变、发抖和皮肤潮红。在慢性 PD 中,CRF 水平可能保持持续上升,导致酪氨酸羟化酶和其他儿茶酚胺合成酶失调。这可能是临床症状持续存在的机制。CRF 的这些作用可被不同的抗抑郁药颉颃,这可能解释抗抑郁药的抗惊恐作用。

人体静脉给予 CCK-4 后出现惊恐发作。PD 病人对这种作用比健康对照组更为敏感。近年来一些 CCK 颉颃剂已经研制成功,如 CL-988 正在 PD 和其他焦虑障碍患者中评估其效应和安全性。这类药物可能会取代许多当前的抗焦虑药物,因为它们不会导致滥用和耐药,也未发现戒断症状。CCK-4 的致焦虑作用是通过中枢性的还是外周性的仍需进一步证实。CCK 可能与 PD 病人出现的直肠激惹综合征有关。

NMDA/谷氨酸系统

许多资料表明杏仁核作为一个重要的组织参与焦虑和恐惧行为。破坏大鼠杏仁核的中央核可阻断对恐惧和应激的自然反应,而电刺激这一组织则能激发恐惧行为。中央核与下丘脑和脑干在解剖上有着密切的联系,它们与许多恐惧症状和体征有关。恐惧-强化惊跳模型提供了一种特异的测定杏仁核中央核功能的方法。临床前期的资料提示一种 NMDA 颉颃剂(AP5)可阻断恐惧-强化惊跳反应的消失,NMDA 也能阻断听觉条件刺激强化惊跳的获得。因此,NMDA/谷氨酸系统似乎参与恐惧和焦虑相关的学习过程,因为 NMDA/谷氨酸系统并列经过杏仁核。

临床意义 可以相信 PD 病人"切断"恐惧反应的能力有缺损。因为他们体验到情境性惊恐发作并产生广场恐怖作为代偿性行为。使用惊跳模型的临床研究目前正在正常对照者或 PD 病人中进行,以评估这一假说。最终可能设计出特殊的药物或行为治疗以矫正这些假定的不足。

大脑血流量和代谢

影象学研究已通过不同的实验途径对 PD 的一些组成部分进行了评估。使用放射性示踪物^{15}O-水的 PET 研究已比较了 PD 病人和正常者在休息和惊恐状态时的血流量。休息时,一些 PD 病人右侧海马旁区域的血流量异常增加(可推测神经元的活性)。而且同样是这些病人易发生泌乳诱导的惊恐。泌乳惊恐发作与双侧颞极的血流量增加有关。然而这种情况在正常志愿者预知将进行电击时也会出现,提示对恐惧的皮层传导有一个共同的最终通道。引起临床关注的是在进入惊恐情境前就感到显著程度的期待性焦虑的病人,更加容易惊恐发作。这可能是颞叶相关区域以某种方式启动了 NE 和其他神经元系统,从而促使惊恐更易发作。

其他研究,如使用 SPECT^{99}TC-HMPAO 方法,

评估了育亨宾诱导的惊恐对大脑血流量的作用。育亨宾诱导惊恐的病人两侧额叶皮层血流量对称性下降。这一发现提示高级皮层功能短暂的损害可能是惊恐状态时的一个组成部分。临床上发现的惊恐发作期间理解力和注意力下降可能由这一机制造成。仔细研究对照者提示,过度换气(一种重要的惊恐症状)本身不会造成局部的变化。这些功能性的研究需要通过更精确的方法诸如仔细的 MRI 检查来加以重复。一项使用 CCK-4 药物惊恐模型的初步 PET 研究,未能重复早先研究发现的双侧颞叶血流量增加。

功能性影象学研究可能会告诉我们更多关于活体焦虑状态时脑的生理功能。将来的研究可能集中于各种相关的脑功能,如在惊恐状态时观察到的特殊行为和认知与糖代谢、血流量以及受体生理学的关系。

评论

在过去的 20 多年里,由于药物治疗和行为治疗的改善,惊恐发作是最容易治疗的重性精神科综合征。对科学不断挑战的是要对 PD 发生的心理生物学过程进行详尽的描述。对这些过程更精确的理解必将产生更为有效的治疗。一些 PD 生物学标记的不断发现将有助于遗传学家探测和研究 PD 病人的发病基因。至今,对 PD 先证者的 α_2 受体基因和 BZ 受体基因的研究还没有发现特殊的缺损。这可能有若干不同的基因位点异常,由它们共同作用形成惊恐素质。环境因素的研究如生活事件及其生物学影响可能为揭示 PD 的发生机制提供思路。其他潜在的促发和保护性因素如分娩和怀孕值得进一步研究。GABA 复合物附近存在神经甾类受体,提示有一种生物学机制涉及女性生殖周期与 PD 的加剧和减轻有关。

我们期望在将来的某一时刻,早期发现和初级预防的临床观念能随着人们对这一常见疾病的重视而成为一种惯常的事实。临床前期和临床神经科学家们的努力继续推动我们朝着那些目标迈进。

参考文献

Ballenger JC, ed(1990): Neurobiology of panic disorder. *Frontiers of Clinical Neuroscience*. vol. 8. New York: Wiley-Liss

Burrows GD. Roth M, Noyes R Jr(1990): *The neurobiology of anxiety*. Vol. 3, *The Handbook of Anxiety*. Amsterdam: Elsevier Science

Charney DS, Woods SW, Nagy LM. Southwick SM, Krystal JH. Heninger GR(1990): Noradrenergic function in panic disorder. *J. Clin Psychiatry* 51, 12(suppl A): 5 - 11

Nutt D. Lawson C(1992): Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. *Brit J Pyschiatry* 160: 165 - 178

Andrew W. Goddard, Dennis S. Charney
诸索宇 施慎逊 译 蒋雨平 校

5-羟色胺受体亚型的临床相关性

在 20 世纪 80 年代,对 5-羟色胺(5-HT)受体亚型的分析取得了很大的进展。这种进展是广泛的,涉及基础和临床研究在内的多个领域。本评述集中讨论了作用于 5-HT 受体主要亚型的有用的药物,并概括了它们对人类神经精神疾病的治疗用途。

5-HT$_{1A}$受体

从分子生物学、药理学、生物化学和临床重要性方面来看,5-HT$_{1A}$受体是所有 5-HT 受体亚型中最具特征性的。针对这一受体存在许多有效的和选择性强的药理学作用剂(表 1)。这类受体可能在治疗焦虑症和其他神经精神疾病方面的作用,激起人们对 5-HT$_{1A}$受体的浓厚兴趣。

表 1 对 5-HT 受体作用的药物

受体	药物	
5-HT$_{1A}$	8-OH-DPAT	(8-羟基-DPAT)
	Buspirone	(丁螺环酮)
	Gepirone	(吉吡隆)
	Ipsapirone	(伊沙匹隆)
	Tandospirone	(坦度螺酮)
5-HT$_{1D}$	Sumatriptan	(磺马曲坦)
5-HT$_2$	Amitriptyline	(阿米替林)
	Ketanserin	(氟派喹酮)
	Methysergide	(美舍吉特)
	Mianserin	(米安色林)
	Nefazodone	(奈法唑酮)
	Pizotifen	(苯噻啶)
	Ritanserin	(利坦色林)
5-HT$_3$	Granisetron	(格雷西龙)
	ICS 205-930	
	MDL 72222	
	Ondansetron	(奥丹西龙)
	Zacopride	(查可必利)

(续表)

受体	药物	
5-HT 摄取阻滞剂	Amitriptyline	(阿米替林)
	Chlorimipramine	(氯丙咪嗪)
	Fluoxetine	(氟西汀)
	Imipramine	(丙咪嗪)
	Nortriptyline	(去甲替林)
	Paroxetine	(帕罗西汀)
	Sertraline	(舍曲林)
	Zimelidine	(齐美利定)

焦虑症 在临床试验中,人们发现 $5\text{-}HT_{1A}$的部分激动剂丁螺环酮(buspirone)对治疗焦虑症有用。丁螺环酮无镇静的副反应,这一点肯定有利于那些在接受抗焦虑治疗同时必须工作的病人。因此,丁螺旋酮和其他 $5\text{-}HT_{1A}$受体部分激动剂,如格辟龙(gepirone)、益卜斯吡酮(ipsapirone)、坦多吡酮(tandospirone),正在进行临床前期或临床试验(表 1)。

抑郁症 $5\text{-}HT_{1A}$激动剂原理 8-羟基-2-(双-*n*-丙基-氨基)tetralin(8-羟基-DPAT),在可靠的抑郁症动物模型上已显示具有抗抑郁性。事实上,丁螺旋酮、格辟龙、益卜斯吡酮和坦多吡酮正在进行或不久将要进行抑郁症的临床试验。初步的临床结果指出 $5\text{-}HT_{1A}$药物证实可用于抑郁症的治疗。

$5\text{-}HT_{1B}$受体

$5\text{-}HT_{1B}$受体已被验证存在于大鼠和小鼠脑内,但不存在于豚鼠、牛、鸡、海龟、蛙和人脑内。5-HT受体结合位点不存在于人类的事实,看来大大减弱了医疗工业和医科院的药物化学家对该位点进一步药理分析的注意力。因此,非选择性的 $5\text{-}HT_{1B}$受体制剂正被发展用于治疗人类的疾病。

$5\text{-}HT_{1C}$受体

$5\text{-}HT_{1C}$受体定位在脉络膜丛,并提示该受体可以调节脑脊液的产生和(或)吸收。然而目前,药理上的选择性的 $5\text{-}HT_{1C}$受体作用剂并不存在。而且也不能确定 $5\text{-}HT_{1C}$受体是否在人类神经精神病中起特殊作用。许多抗精神病的药物和偏头痛预防性的药物对该受体表现出高度亲合力,由此推测该受体可能对这两种疾病起作用。其次,许多拟精神病药(如 LSD, DOI)对该受体起激动作用。但是仍需要选择性药物来证明这些推测。

$5\text{-}HT_{1D}$受体

$5\text{-}HT_{1D}$受体在 1987 年首次被发现。此后发现 $5\text{-}HT_{1D}$受体广泛分布于人脑中。新的 5-羟色胺能的药物磺马曲坦(sumatriptan)(从前称作 GR 43175),是一种有效的且对 $5\text{-}HT_{1D}$受体有相当高的选择性的激动剂。因此,$5\text{-}HT_{1D}$受体可靠的临床联系很大部分是靠磺马曲坦的临床效果。

偏头痛(急性期的治疗) 最近报道认为磺马曲坦对偏头痛急性期的治疗相当有效,而且,仅有轻度的副作用。虽然,磺马曲坦对偏头痛作用机制仍不清楚,但是人们已提出该药可能选择性地与 $5\text{-}HT_{1D}$受体作用。该药物对其他神经递质受体的结合位点基本上无作用。由于磺马曲坦在体外血管的研究和偏头痛急性期的治疗中都呈现其独特的药理性质,所以这些资料是很有意义的。目前,有两种主要的理论试以解释磺马曲坦的临床效果,即选择性地收缩颅内血管和在突触前抑制血管壁神经递质的释放。磺马曲坦目前正在进行 III 期临床试验,它越来越有望成为一种副作用最小的偏头痛急性期的治疗药物。

$5\text{-}HT_2$受体

大量有效的选择性颉颃剂的使用使得 $5\text{-}HT_2$族受体得到广泛的分析。$5\text{-}HT_2$受体与包括偏头痛、焦虑症和抑郁症在内的很大一组疾病有关。$5\text{-}HT_2$受体具有广泛的包括分子生物学特性在内的特点,促使发展出大量有效的 $5\text{-}HT_2$颉颃剂。然而,虽然 $5\text{-}HT_2$受体可涉及不同的临床疾病,但是单一的 $5\text{-}HT_2$受体的功能障碍并不与某一特殊疾病表现相联系。尽管许多药物得到发展并出现对 $5\text{-}HT_2$受体较弱亲合力,但它们的临床用途仍不明朗。下面提供一些特殊的例子以说明此种情况。

偏头痛(预防性治疗) 麦角合剂中,羟甲丙基甲基麦角酰胺(methysergide)是一种有效的 $5\text{-}HT_2$颉颃剂,目前作为预防偏头痛的药物来销售。羟甲丙基甲基麦角酰胺减少偏头痛发作次数的效能在 20 世纪 60 年代已经过多方面的检验。苯噻啶(Pizotifen)是定为用于偏头痛的预防性治疗的又一种有效的 $5\text{-}HT_2$颉颃剂。苯噻啶仅在美国以外的市场上有售。阿米替林(amitriptyline)既是一种阻止 $5\text{-}HT_2$吸收的阻滞剂和有效的 $5\text{-}HT_2$颉颃剂,还是一种相当有效的抗偏头痛药物。它的抗偏头痛作用并不依赖于其抗抑郁作用。抗精神病药物氯丙嗪(chlorpromazine)证明对偏头痛的预防有效。在有限的临床试验中,其他 $5\text{-}HT_2$颉颃剂,如 cyproheptadine、metregoline、lisuride,也被证明对偏头痛病人有效。所以,至少有些 $5\text{-}HT_2$颉颃剂对偏头痛的预防有效,但对急性期治疗无效。

抑郁症 $5\text{-}HT_2$受体在抑郁症中所起的确切作用已肯定。长期给予经典的抗抑郁药物可引起脑内

$5\text{-}HT_2$受体数目明显减少。米安色林(mianserin)是一种有效的$5\text{-}HT_2$拮颉剂,用于治疗抑郁症,在美国以外的市场有售,但美国目前在进行III期临床试验。奈法唑酮(nefazodone)是另一种$5\text{-}HT_2$拮抗剂,目前正在美国进行治疗抑郁的II期临床试验。

其他可能用途 人们已提出$5\text{-}HT_2$颉颃剂同样也可能用于其他疾病的治疗。例如,$5\text{-}HT_2$颉颃剂氟哌喹酮(ketanserin)已能阻止5-HT诱导的血管收缩、支气管收缩和血小板聚集,并继续研究它在各种心血管疾病中的运用,例如高血压、周围血管疾病、血栓或栓塞性疾病、心肺部的急症。氟哌喹酮目前在美国以外的市场出售,用于治疗高血压。

$5\text{-}HT_3$受体因子

$5\text{-}HT_3$受体是在20世纪80年代发现的。在相对较短的一段时期内,出现了许多有效的和选择性的颉颃剂,如格雷西龙(granisetron)、奥丹西龙(ondansetron)、quipazine、查可必利(zacopride)和ICS 205-930(表1)。

止吐剂 $5\text{-}HT_3$受体颉颃剂在动物和人类中具有独特而有效的止吐作用。在人类的临床试验中,$5\text{-}HT_3$颉颃剂如:翁旦斯隆,ICS 205-930和格雷西龙能相当好地缓解化疗引起的恶心、呕吐。另外,$5\text{-}HT_3$颉颃剂与传统使用的O_2受体颉颃剂相比,具有较少的副作用。目前,一些选择性的$5\text{-}HT_3$颉颃剂正在进行止吐作用的临床检验(表1)。

其他可能的临床用途 $5\text{-}HT_3$颉颃剂其他治疗适应证也正在进行临床评估。ICS 205-930和renzapride为有效的胃动力药物。这些药物正在进行临床情况的评估,其中包括胃肠功能紊乱或动力障碍病像--种5-HT生成过多的疾病,可导致面色潮红和持续性腹泻的类癌综合征,在动物实验的基础上已提出$5\text{-}HT_3$受体颉颃剂可能有心理治疗的作用,例如,已发现翁旦斯隆起着如安定一样的作用。

5-HT摄取阻滞剂

5-HT在突触前端释放后,通过两个主要机制将5-HT从突触处转运:一是5-HT由单胺氧化酶(MAO)降解;二是通过一种特殊的5-HT摄取系统,将该神经递质转运回突触前端内。阻断这两种机制的药物可增强5-HT的作用,并且有报道这种药物可缓解许多临床疾病,如抑郁、惊恐发作、强迫观念与行为的疾病和肥胖。

抑郁症 在20世纪60年代后期,人们首先提出了抑郁症和5-HT活性降低之间有相关性的假设。三环抗抑郁药具有有效阻止再摄取5-HT和其他生物源性单胺类神经递质的能力,对上述假设提供了强有力的支持。丙咪嗪(imipramine)是这类药物中首先被发现的,它可明显改善抑郁患者的症状,而无以前用MAO抑制剂所出现的加压胺(pressoramine)副反应。其他三环类药物,如氯丙咪嗪和阿米替林随之很快出现并具有同丙咪嗪相似的临床作用。这些5-HT摄取阻滞剂在70%以上的抑郁症治疗中有效。可是使用三环抗抑郁药物也会发生讨厌的并发症,如心血管症状的诉述,镇静作用和性功能障碍。

探索选择性强的5-HT摄取阻滞剂后导致人们发展了几种临床上重要的药物,如氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、citalopram、indalpine和舍曲林(sertraline)。这些药物正处于临床试用评估的不同阶段。氟西汀是一种通用于治疗严重的抑郁症的二环制剂。氟西汀仅出现三环抗抑郁剂所有的几种严重的心血管方面和抗胆碱能的副反应。此外,尚有轻度恶心、焦虑、失眠、厌食、腹泻、神经质、静坐不能和头痛。氟西汀于1988年率先在美国上市。

惊恐症 虽然抑郁症是5-HT摄取阻滞剂的主要适应证,但临床研究指出传统的5-HT摄取阻滞剂(如阿米替林、丙咪嗪)看来对治疗惊恐症也有效。丙咪嗪是首批被证明在治疗惊恐症中有临床疗效的5-HT摄取阻滞剂之一。以后证明,许多三环类药物对缓解惊恐症和恐怖症或多或少有相同作用。所报道的不良反应无疑也同那些用三环类药物治疗抑郁症时的反应相似。

强迫观念与行为疾病 氯丙咪嗪、丙咪嗪和阿米替林是首批报道的能减轻强迫观念与行为症状的5-HT摄取阻滞剂。众多的选择性5-HT摄取阻滞剂中,仅有氟西汀和三氟戊肟胺已被研究到相当程度,并且这两种药都有减轻强迫观念与行为疾病症状的功效。显然,5-HT摄取阻滞剂在治疗强迫观念与行为疾病中的公认效果提示5-HT在该疾病的病理生理中起重要作用。选择性的5-HT摄取阻滞剂治疗本病可能比选择性差的药物(如丙咪嗪和阿米替林)发挥更多的作用,而且也是一个有积极意义的研究领域。

结论

在过去的10年里,选择性的5-HT类药物在临床上的发展和应用中取得了重大的进展。这种进展源于前期临床的有效而选择性的5-HT受体类药物的发展。在其每一种药物中均考虑到刺激或抑制5-HT能神经递质中的许多特殊成分(表2)。新的甚至选择性更高的药物的发展可进一步阐明激活和阻

滞中枢神经系统中每一种 5-HT 受体亚型的临床重要性。根据已有的观察材料,今后几年,选择性的 5-HT 受体亚型药物的临床适应证(如攻击行为、冲动行为、酒精中毒)可能会明显增加。

表 2 5-HT 受体药物临床适应证

疾 病	可能累及的 5-HT 类受体
焦虑	$5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_2$、$5\text{-}HT_3$
抑郁	$5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_2$、摄取系统
偏头痛(急性期)	$5\text{-}HT_{1D}$
偏头痛(预防性)	$5\text{-}HT_2$
强迫观念与行为疾病	摄取系统

参考文献

Brown SL, van Praag HM(1991): *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*. New York: Brunner Mazel

Fozard JR, Saxena P(1991): *Proceedings of the Third IUPHAR Satellite on Serotonin*. Basel: Birkhäuser

Peroutka SJ(1991): *Serotonin Receptor Subtypes: Basic and Clinical Aspects*. New York: John Wiley & Sons

Whitaker-Azmitia PM. Peroutka SJ(1990): *The Neuropharmacology of Serotonin*. New York: The New York Academy of Sciences Press

Stephen J. Peroutka
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

G 蛋白和神经元信号的转导

神经递质受体的主要功能是通过结合的方式探测是否有从神经元末梢释放的递质存在,并将这一信息转导为细胞生物学特性的变化。介导信号转导有两种机制,大多数受体采用其中一种。其一,许多受体在其蛋白质结构中包含有离子通道,递质与受体结合后直接影响跨质膜的离子流。由于递质的结合和离子流间这种直接的联系,这些受体通常介导快速的生理反应。其二,有些受体与位于膜的细胞质表面的蛋白质结合,进而再影响离子通道和相关的酶(产生第二信使的酶)。最近的研究揭示,激活这些信号转导蛋白质需要结合鸟核苷酸(借助于神经递质-结合的受体),故称之为 G 蛋白。因有许多中介分子的参与,这些受体影响较慢的生理反应。

即使不是全部,也是大部分的神经递质都可以通过与上述两类受体相结合而影响细胞的活动。除了功能上的差异外,这些受体亚型也有不同的药理学特性。例如,乙酰胆碱受体可以分为烟碱型(含离子通道的受体蛋白,烟碱模拟乙酰胆碱的作用)和毒蕈碱型(有 G 蛋白参与,毒蕈碱可模拟乙酰胆碱的作用)。其他的一些受体,如 γ-氨基丁酸,5-羟色胺和谷氨酸受体,也有含离子通道型和 G 蛋白偶联型两类。分子水平的研究已揭示受体的两类蛋白质类型具有不同的结构特征。G 蛋白偶联受体由单一的蛋白质亚基构成,该亚基跨膜七次,而含离子通道的受体则由多个蛋白质亚基组成,每一个亚基均跨膜数次。与这种差异性相对应的是,所有的 G 蛋白偶联受体彼此间有明显的序列同源性关系,就像所有含离子通道的受体一样。另一方面,G 蛋白偶联受体和离子通道联接受体与别的受体群的成员之间几乎没有或完全没有序列同源性,即使它们结合的是同一递质(如烟碱型和毒蕈碱型乙酰胆碱受体)。

即使对于某一特定的神经递质的 G 蛋白偶联形式,也存在受体亚型的异质性。最佳的例子莫过于肾上腺素能受体亚型和毒蕈碱受体亚型,虽然这些受体都与 G 蛋白偶联,但依据功能和药理特性的差异仍可分为不同的亚型(肾上腺素受体 α_1, α_2, β_1 和 β_2,以及毒蕈碱受体 $M_1 \sim M_3$)。这些受体的功能差异是由于它们对不同的 G 蛋白有固有的选择性。如 β_1 和 β_2 受体通过选择性地偶联于 Gs 蛋白而激活腺苷酸环化酶;α_2 受体和某些毒蕈碱受体则通过选择性地偶联于 Gi 而抑制腺苷酸环化酶;α_1 和其他的毒蕈碱受体可通过偶联于 Gp 而激活磷脂酶 C。

除了经典的神经递质外,还有许多分子也是通过 G 蛋白来调制神经元信号的转导,例如,在嗅觉和视觉产生的最初几个步骤,嗅觉是由气味与位于嗅粘膜的受体结合而引发,这些受体接着激活特异的 G 蛋白——Golf(G 嗅觉),被激活的 Golf 再刺激腺苷酸环化酶。同样,当光子进入视网膜,激活受体,后者刺激一种特异的 G 蛋白——转导素,转导素再激活 cGMP 依赖的磷酸二酯酶(升高 cGMP 水平)。

除了调节控制第二信使系统的酶活性外,G 蛋白也调制离子通道。这主要以两种方式进行:(1)受体激活的 G 蛋白可以凭借改变第二信使间接影响离子通道的活动。例如,毒蕈碱受体/Gp 能通过激活磷脂酶 C 而打开 K^+ 通道。也就是说磷脂酶 C 的激活提高了肌醇三磷酸的水平,进而促使 Ca^{2+} 从

细胞内钙库中释放出来，Ca^{2+}直接结合并打开某些K^+通道。在对光敏感细胞，光感受器/转导素所升高的cGMP直接开放Na^+通道。同样，在嗅觉细胞，嗅感受器/Golf所增高的cAMP也开放Na^+通道。在这种普遍的机制上所不同者，在于第二信使影响离子通道转译后修饰的能力，以及由此而间接影响通道活动的能力。例如，由β受体/Gs所诱导的cAMP激活了某些蛋白激酶，后者使Ca^{2+}通道磷酸化。Ca^{2+}通道的磷酸化增加了它们的稳定性。(2)另一机制包含有G蛋白与离子通道的直接偶联。毒蕈碱受体/Gi不仅可以抑制腺苷酸环化酶，也直接抑制K^+通道。同样，β受体/Gs兼激活腺苷酸环化酶和Ca^{2+}通道。

应用蛋白质化学和分子遗传学技术，人们已经对信号转导G蛋白的结构作了大量的研究。所有这些G蛋白都由α,β,γ亚基组成。α亚基结合鸟核苷酸，被认为把偶联的选择性赋予不同的受体及功能反应。G蛋白激活的最可能的形式是：神经递质与其受体结合，催化GDP对GTP的交换，然后，与GTP结合的α亚基从βγ亚基上解离并与其效应器(离子通道、磷脂酶C、腺苷酸环化酶等)发生相互作用。这种信号在结合的GTP水解为GDP后消失(α亚基是GTP酶)，而α亚基又重新与βγ亚基结合。G蛋白与受体的结合需要α,β,γ三者的复合体。在生理状态下，β和γ亚基并不解离。

每一功能各异的G蛋白都有不同的α亚基。对于Gs亚型，α亚基有两种(相对分子质量45 000和52 000)，它们是相同的基因以不同的剪切位点翻译编码的。Gs α亚基的这两种形式在功能上无法区分。对于Gi α亚基，相关蛋白质的相对分子质量在40 000～41 000间，存在异质性，有三个密切相关的基因已被克隆，定名为Gi 1～Gi 3。这种结构异质性的生理意义尚不清楚。例如，人们还不知道抑制腺苷酸环化酶和激活通道的Gi蛋白在遗传上是否是同一的。转导素α与Gi α蛋白是密切相关的，而Golf α与Gs α密切相关。Gp α还有待克隆，作为一种蛋白质，对其特性也还有待详尽的研究，其大小约为40 000。Go α是一具有39 000的大量存在的G蛋白，为神经组织选择性地表达。对其功能人们还不了解。有些实验提示，Go α与Ca^{2+}通道有关。目

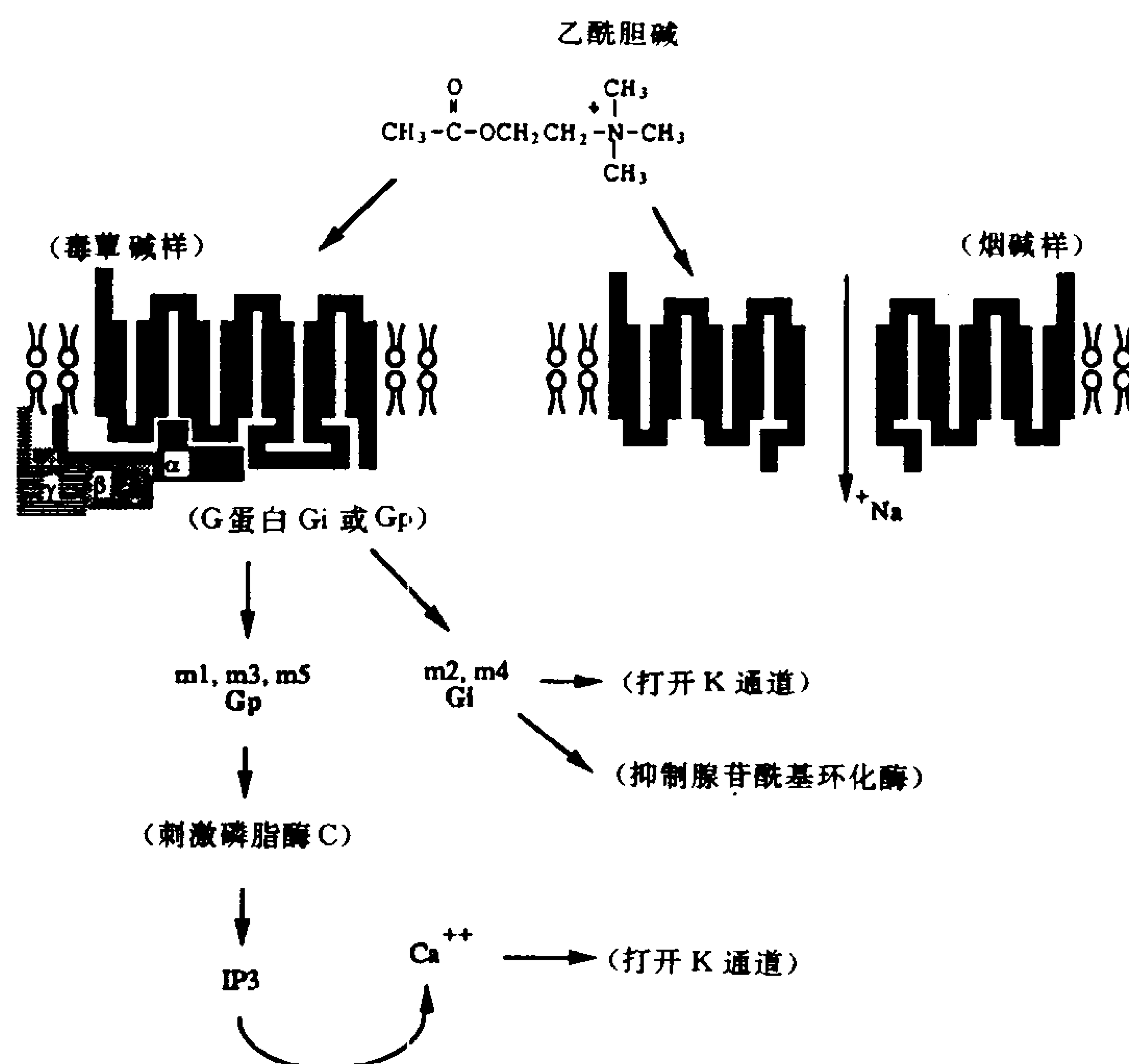


图1 乙酰胆碱受体的信号转导机制。乙酰胆碱结合于两类受体中的一类。毒蕈碱受体由单一的蛋白质亚基构成，其亚基跨膜7次。由毒蕈碱受体转导的信号是由G蛋白介导的。已鉴定5种毒蕈碱受体亚型(ml～m5)：ml、m3和m5受体选择性地与G蛋白Gp偶联，m2和m4受体选择性地与Gi偶联。烟碱受体由多个蛋白质亚基构成，每一亚基均跨膜数次。受体与乙酰胆碱结合导致Na^+通道的开放，这些通道是受体蛋白质所固有的。

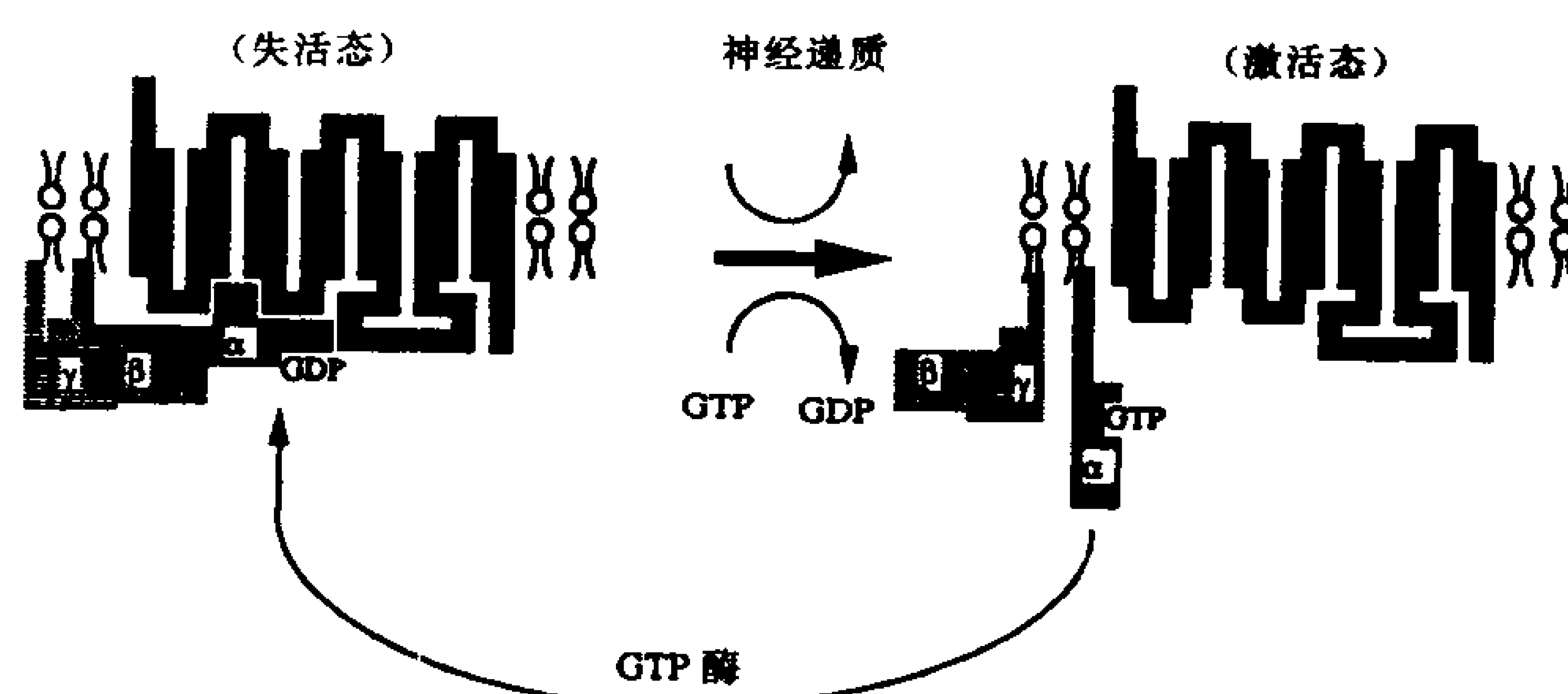


图 2 G 蛋白激活机制。神经递质的结合催化 G 蛋白 α 亚基上的 GTP 转化为 GDP。激活的 α 亚基从受体和 G 蛋白 βγ 亚基上解离。α 亚基固有的 GTP 酶活性使 G 蛋白失活，并使之先与 βγ 亚基重新结合，然后再与受体结合。

前，已有若干 β 和 γ 亚基被分离和克隆。它们的异质性是人们始料未及的，因为曾认为 βγ 亚基在功能上是可以相互变换的。

G 蛋白可以通过对细菌毒素的敏感性而加以区别，这些毒素是致病的百日咳毒素和霍乱毒素。Gs 和 Golf 可被霍乱毒素激活，对百日咳毒素不敏感。Go 和 Gi 对霍乱毒素不敏感，也不为百日咳毒素激活。Gp 对霍乱毒素不敏感，而对百日咳毒素则存在两种反应型，即敏感型和不敏感型。转导素对百日咳毒素和霍乱毒素均敏感。

现有的数据库清楚地表明，G 蛋白在神经元信号转导过程中起重要作用。若干问题有待于将来的实验来回答：应用遗传工程技术，最近所发现的 G 蛋白有何生理意义？在其他神经递质受体功能中，是否有特异的 G 蛋白参与其中(如神经递质释放的控制，神经元的分化)？不同的受体是否有相同的 G 蛋白组成？即 G 蛋白的相同和不同达到怎样的程度？G 蛋白是否在控制细胞对神经递质的敏感性上起重要作用？

参考文献

Brann MR ed(1991): *Molecular Biology of Receptors Coupled to G-Proteins*. Boston: Birkhauser

Gilman A(1987): G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem* 56:615 - 649

Nathanson NM, Harden TK, eds (1990): *G-Proteins and Signal Transduction*. New York: The Rockefeller University Press

Mark R. Brann
吕 敏 译 杨雄里 校

蛋白质磷酸化与神经调节

由一系列不同类型蛋白激酶催化的蛋白质磷酸化是一种调节蛋白质生物活性的普遍机制。丝氨酸、苏氨酸及酪氨酸残基的羟基端与一个带高密度电荷的磷酸基团的酯化反应是一种改变蛋白质结构与功能的既快又有效的方法。在许多活性受磷酸化调节的蛋白质中，有结构蛋白质(包括细胞骨架成分)、膜离子通道及多种多样的酶包括蛋白激酶本身。从对细胞增殖控制到对可兴奋细胞电活动的调节，由蛋白质磷酸化发挥显著调节作用的生物现象极为广泛。因此，磷酸化作为神经调节机制是毫不奇怪的，目前已被深入地研究，看来这一机制在神经系统内也是广泛存在的。本文的论述集中在有关调节神经递质释放、突触可塑性、神经递质受体及膜离子通道性质的磷酸化作用上。

蛋白质磷酸化调节离子通道的活性

许多资料涉及蛋白激酶对离子通道功能性质的作用。全细胞电压钳电流检测及离子单通道活性检测已经揭示，磷酸化结果常常是通道开放性的改变或者是膜上功能性通道数量的改变；而单通道电导量不受磷酸化调节。业已记录在案出现通道活性改变的有钠通道、钙通道、氯通道、多种不同类型的钾通道及配体门控的通道包括乙酰胆碱尼古丁受体/通道。例如，蛋白激酶 C 磷酸化引起通道的缓慢失

活，使一种在异种表达系统表达的大鼠脑钠通道克隆亚单位的峰电位减弱(图 1)。另一方面，由cAMP依赖的蛋白激酶磷酸化骨骼肌钙通道引起通道开放性的增加。不同钾离子通道活性在磷酸化后有的增

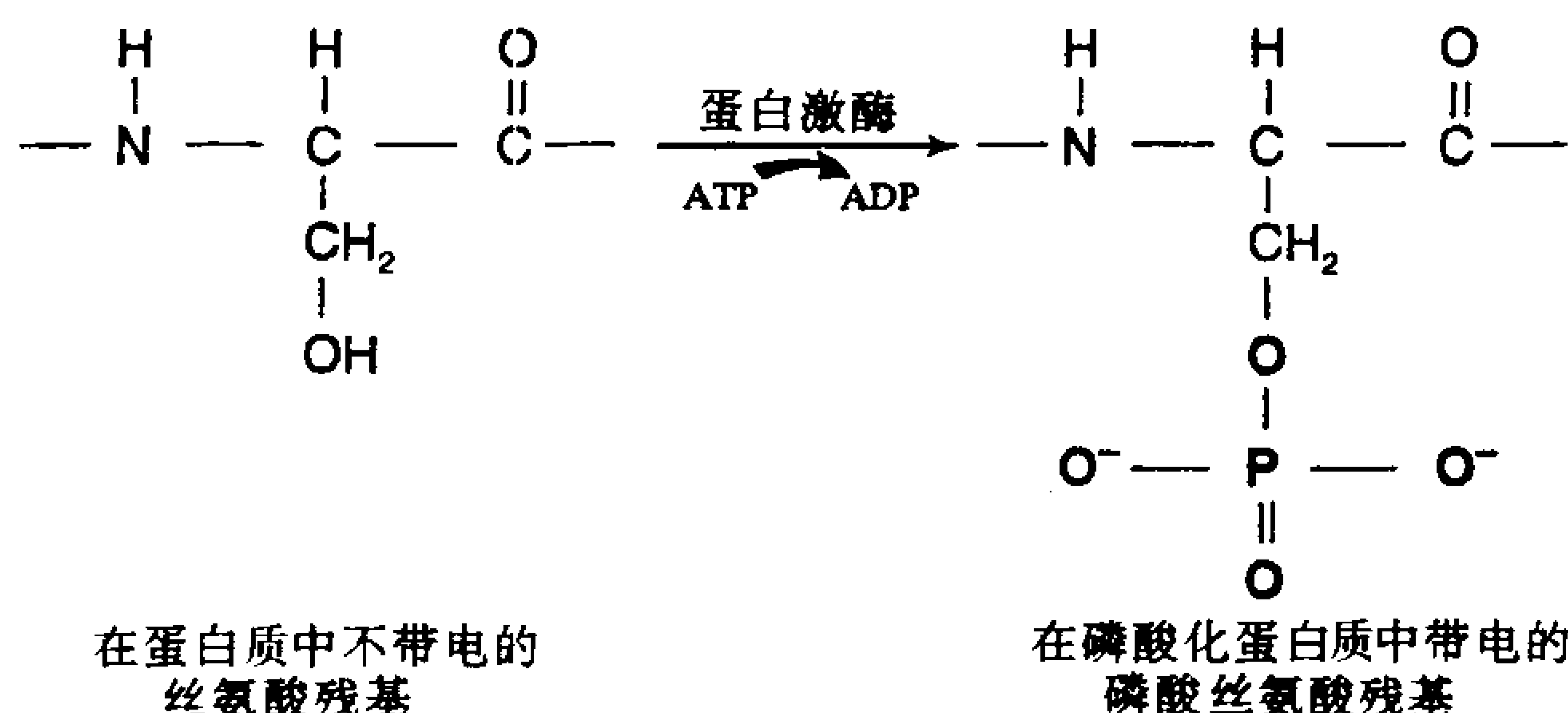


图 1 磷酸化引起靶蛋白的电荷及结构的改变。图中显示蛋白质的丝氨酸残基与带高密度电荷的庞大磷酸基团的酯化反应。苏氨酸、酪氨酸残基的羟基端也是蛋白激酶的靶子。

强，有的减弱；即使对同一通道，不同蛋白激酶有相应不同指向性的调节。至目前，仅仅共同的是磷酸化调节离子通道活性是一种广泛的现象，细胞在设法调节离子通道性质这一点上将使用所有的调节性手段。

关于磷酸化调节通道性质的一个重要问题是磷酸化目标点的确定。在仅有的几个已经提纯了的离子通道，采用体外生化技术显示它们是很好的蛋白激酶底物。这样的通道包括有钠离子通道、钙离子通道及乙酰胆碱尼古丁受体/通道。采用纯化或克隆的通道进一步功能研究显示，与通道调节有关的磷酸化位点通常存在于通道蛋白质本身的序列中，而不是在一些非通道的调节性成分内。例如在前面提到的鼠脑钠通道克隆，采用定向点突变方法去除特定的丝氨酸残基，结果使蛋白激酶 C 对在异种表达系统的通道的调节作用消失。类似这样的发现意味着受磷酸化调节是许多离子通道固有的重要特征。

蛋白质磷酸化调节感觉及神经递质受体

视觉及嗅觉受体具有与某些神经递质受体家族一样的结构及信号转导机制。正如本卷别处及百科全书有关条目所详述的，许多这样的受体以有 7 个跨膜段及通过鸟苷酸结合蛋白(G 蛋白)产生生物效应为特征。此外，这些受体另一个惊人相似之处：它们受一种特殊类型蛋白激酶磷酸化的结果都是向下调节。最清楚被记录在案的是感光受体、视紫红质及 β-肾上腺素能受体。在这两种情况下所涉及的特殊蛋白激酶(分别是视紫红质激酶及 β-肾上腺素能受体激酶)已被分离及详细特征化。这类激酶偏好被激动剂占据(被激活)的受体形式，磷酸化靠近羧基端的多个丝氨酸及苏氨酸残基。这导致受体与 G-蛋白的去偶联，至少在 β-肾上腺素能受体情况下，导致受体陷入细胞，不再暴露于激动剂。这种 G-蛋白偶联受体的向下调节能很强地调节细胞对感觉刺激及神经递质的反应。

这里也提一下乙酰胆碱尼古丁受体/通道，因为对它的磷酸化调制结果是向下调节，在某些方面类似于 G 蛋白偶联受体。尼古丁受体/通道显示一种被称作为脱敏的现象，即对冗长、反复的激动剂刺激反应逐渐下降。在单通道水平检测，脱敏实际上是从关闭状态转为开启的通道数量比例的下降。由 cAMP 依赖激酶或酪氨酸蛋白激酶对尼古丁受体/通道氨基酸序列中已明确位点磷酸化，增加脱敏比例，从而向下调节其对激动剂的反应。也已清楚，尼古丁受体/通道的磷酸化可能有持续较长时间的调制性影响，这是由于调节了该受体/通道亚单位在神经肌肉接头处的集合及在膜上的插入数量所致的。

蛋白质磷酸化调节神经递质的释放

各种各样细胞，包括神经元的可调性分泌蛋白质及小分子物质的分子机制，是近几年来的热门研究课题。神经递质向胞外分泌受蛋白质磷酸化调节的依据来自对于枪乌贼巨突触的研究。由于枪乌贼巨突触之突触前、后两种成分都较大，可用其制备物来研究突触传递的机制及调节。尽管介导神经递质释放的化学过程远没搞清，但已有证据提示一种特殊蛋白激酶，2 型钙/钙调蛋白-依赖蛋白激酶，在释放调节中起了作用。将该酶注射进入枪乌贼突触前末梢使由突触前动作电位刺激释放的递质量增加。

一个很诱人的假说是由于突触素1磷酸化的结果。在神经细胞,突触素1是2型钙/钙调蛋白-依赖激酶的一个主要底物。突触素1紧密连在包含神经递质的囊泡上,可能阻碍囊泡与突触前膜的融合。随着该酶的磷酸化作用,突触素从囊泡上释放下来,使囊泡很容易进行胞吐性的融合。仍然需要明确的是,突触素1或突触素样蛋白质是否在其他类型细胞的分泌调节中也起有作用。

蛋白质磷酸化对突触活动强度的调节

在神经科学界有一个经久的信条:突触必定是神经元可塑性的重要部位,行为上的可塑性归因于突触活动强度的可塑性改变。从多个模型系统来的依据提示蛋白质磷酸化在调节突触活动强度方面起很重要的作用。例如,已确定在海洋软体动物海兔的多种不同神经细胞中,磷酸化可改变通道的性质,导致电兴奋性的变化,并转而影响细胞对于突触性和激素性刺激的反应方式。此外,一系列研究显示还是由于离子通道磷酸化的缘故,使参与有关行为的海兔感觉神经元释放神经递质受到调节。

哺乳类长时程突触可塑性改变的一个日渐流行的模型是长时程增强(LTP)。随着突触前强烈刺激,在海马及其他有关脑部位的某些突触产生非常长时程的突触活动增强。尽管就海马LTP维持相而言,突触前位点与突触后区域相比所存在的问题还没取得一致认识,但有一点是清楚的,即LTP之最初诱导需要钙通过NMDA型谷氨酸受体/通道进入突触后细胞内,突触后钙升高诱导LTP的其中之一途径是通过激活钙依赖蛋白激酶。对2型钙/钙调蛋白-依赖蛋白激酶或对蛋白激酶C具特异性的多肽抑制剂的实验发现,要诱导出LTP对这两种激酶都是需要的。最近酪氨酸激酶抑制剂的实验提示,酪氨酸磷酸化可能对于LTP也是需要的。然而,涉及LTP的蛋白激酶的靶底物至今还不清楚。

总结

以上所述并非很全面,例如,由于篇幅有限,没有概述近年来涌现的有关在神经发育过程中磷酸化作用方面的资料。许多生长因子受体实际上是酪氨酸蛋白激酶,一些对于神经分化很重要的原癌基因是在磷酸化后才发挥效应的。本文阐述的尚属初期阶段的结果,在将来我们会见到更多的有关报道。最后有必要强调的是,蛋白质磷酸化在众多对神经功能很重要的现象中起核心作用。

参考文献

Hemmings HC, Nairn AC, McGuinness TL, Huganir RL, Greengard P(1989):Role of protein phosphorylation in neuronal signal transduction. *Faseb J* 3:1583 − 1592

Huganir RL, Greengard P(1990):Regulation of neurotransmitter receptor desensitization by protein phosphorylation. *Neuron* 5:555 − 567

Levitan IB(1988):Modulation of ion channels in neurons and other cells. *Ann Rev Neurosci* 11:119 − 136

Madison DV, Malenka RC, Nicoll RA(1991):Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Ann Rev Neurosci* 14:379 − 397

Irwin B. Levitan
诸秉根　译　陈宜张　校

斑纹蛋白:小脑分区的标记物

哺乳类动物小脑内简单而一致的细胞学构造隐含着精妙的本质上的复杂特征。与均一性结构的想法相反,小脑皮层由许多旁矢状排列的组织区隔构成,每个区隔有着特定模式的传入传出联系。这种基本的旁矢状组构反映在许多分子的表达模式上,这些分子包括许多抗原、酶、受体及神经递质。表1列入了这类分子中的一部分。另外,一些基因探针,如针对在年轻动物呈矢状条带表达的L7和11p15基因的,已有所描述。最后,在鼠类的某些神经学变种如“神经质”,其细胞清除的模式似乎也按照一种旁矢状区隔的模式进行。

分区的最明确的分子标记物是两类多肽抗原,斑纹蛋白I(表观相对分子质量120 000)和斑纹蛋白II(表观相对分子质量36 000),这是在啮齿类动物通过单克隆抗体鉴定出来的。两种斑纹蛋白都局限于同样的浦肯野细胞亚群。对这两种蛋白质来说,抗斑纹蛋白免疫活性都是在细胞内的,并存在于整个细胞,包括胞体、树突、轴突及轴突侧支。两类斑纹蛋白的功能还不清楚。

斑纹蛋白$^+$、浦肯野细胞簇集在一起构成一排旁矢状排列的条带,与斑纹蛋白$^-$的类似的条带相间隔(图1)。这种特征性的条纹模式使斑纹蛋白因此得名。这种模式在图2所示的小脑后叶中更鲜明易见。把小脑皮层的皱褶展开,可得到更为直观的分区示意图,如图3所示。在小脑蚓部,中线的一侧有三个斑纹蛋白阳性分区,P1$^+$,P2$^+$,P3$^+$(融为一体的中线P1$^+$分区其实是相互邻接的没有斑纹蛋

白$^-$细胞分隔的两个带)。在蚓部和小脑半球的接界面是P4$^+$区。第VI,VII和X小脑叶对于这种排列方式是例外的,在这些部分所有的浦肯野细胞都表达斑纹蛋白而使各区的接界面分辨不清。在小脑半球,排列更为复杂:按照一种分区图式,有两个斑纹蛋白$^+$的小带,即P4b$^+$和P5a$^+$,三个稍大些的更靠外侧的带,P5b$^+$,P6$^+$和P7$^+$;另一种图式认为是斑片状镶嵌排列,而不是旁矢状带。不论哪一种情况,不同个体间的小脑模式在分区数目、位置和大小上具有高度的可重复性。

小脑分区的特征并非局限于啮齿类动物,应用抗斑纹蛋白II免疫活性作为探针,已在许多种属的动物,包括猴、袋鼠、猫、地鼠、蝙蝠、鸡和鸽子鉴定出浦肯野细胞分区。从这些结果看,小脑在进化过程中的增大似乎是通过每个区隔内浦肯野细胞数目的增多,而非通过增加新的区隔。人类小脑含斑纹蛋白$^+$和斑纹蛋白$^-$两种浦肯野细胞,但尚未对它们的分布作过分析。奇怪的是,在低等脊椎动物中,斑纹蛋白II从未在两栖类或爬行类中被检测到过,但却存在于多种鱼类。在几种弱电鳐中,斑纹蛋白II$^+$和斑纹蛋白II$^-$的区隔都存在(尽管并不成交替的带状分布)。

既然小脑分区内有许多分子标记物,了解是否每一种物质都有特征性的分布抑或是服从共同的分布规则,就显得尤为迫切。用斑纹蛋白免疫活性作为可重复的参照进行的比较研究发现,许多标记物是共分布的。因此,斑纹蛋白I$^+$区隔同时高水平表达斑纹蛋白II、5-核苷酸酶、B1和B13抗原以及神经生长因子受体。斑纹蛋白$^-$浦肯野细胞的阳性标记物是非常少的。在灵长类,细胞色素氧化酶活性高的片状区域与斑纹蛋白$^-$分区相一致,但在大鼠则正相反,即斑纹蛋白I和细胞色素氧化酶是共表达的。P$^-$带中阳性标记物的唯一明确的例子是单克隆抗体P-Path, 它可识别在所有斑纹蛋白$^-$分区内

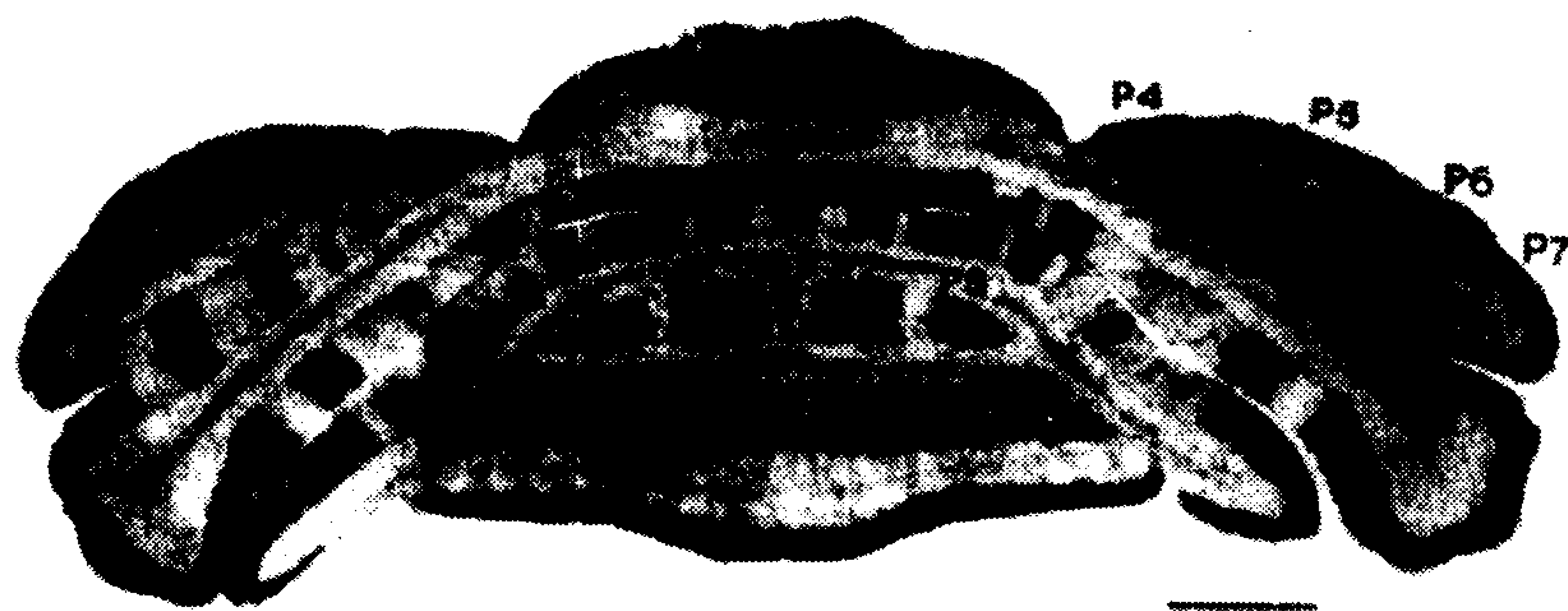


图1 成年小鼠小脑皮层后叶50μm厚额状切片,斑纹蛋白II经免疫过氧化酶染色显示内在分区。只有一个浦肯野细胞亚群具有免疫活性。P1$^+$～P7$^+$分区被标记。比例尺＝1mm。

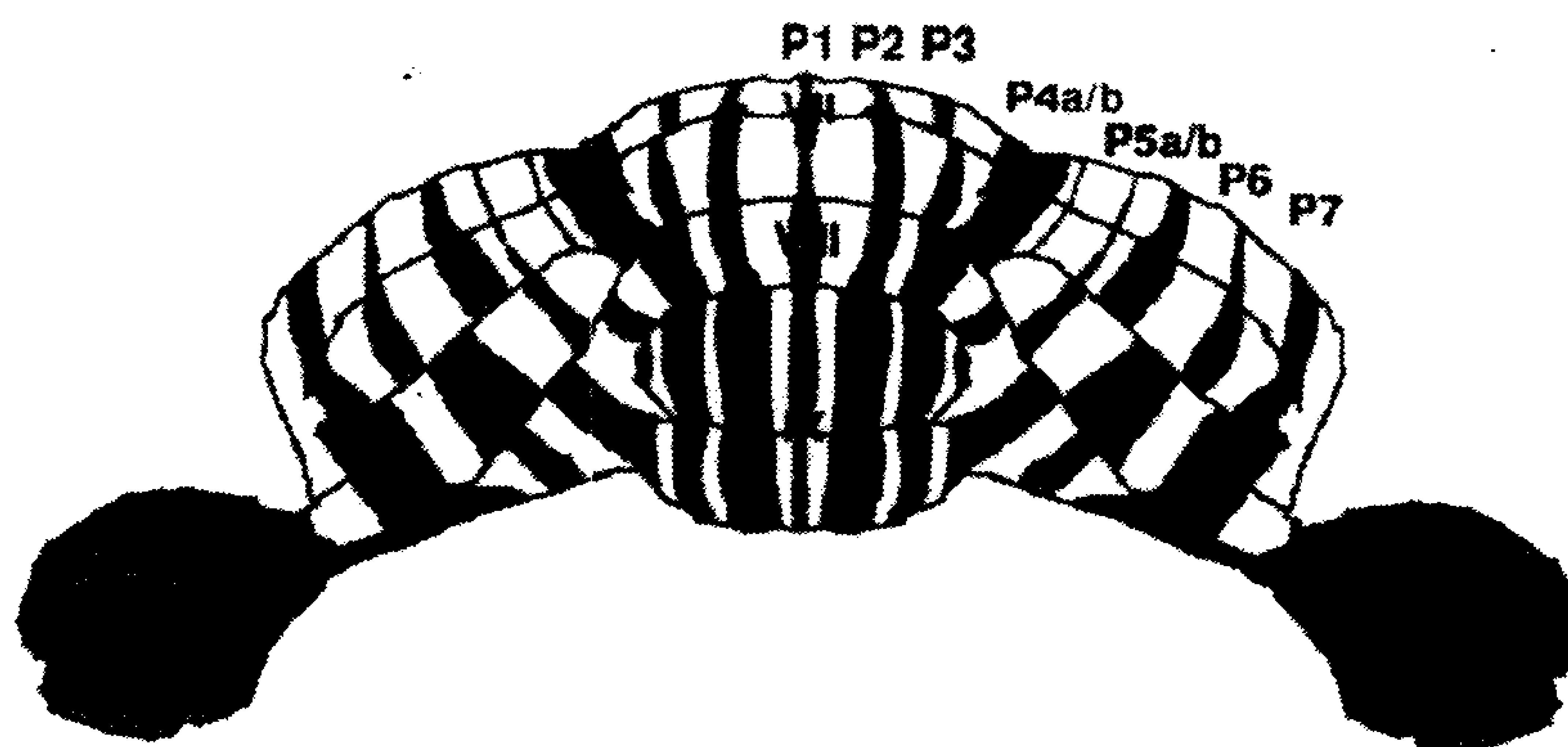


图2 成年大鼠小脑后叶斑纹蛋白分区整体图。斑纹蛋白免疫活性分区P1$^+$～P7$^+$以及第IV,VIII和IX小叶被标记。

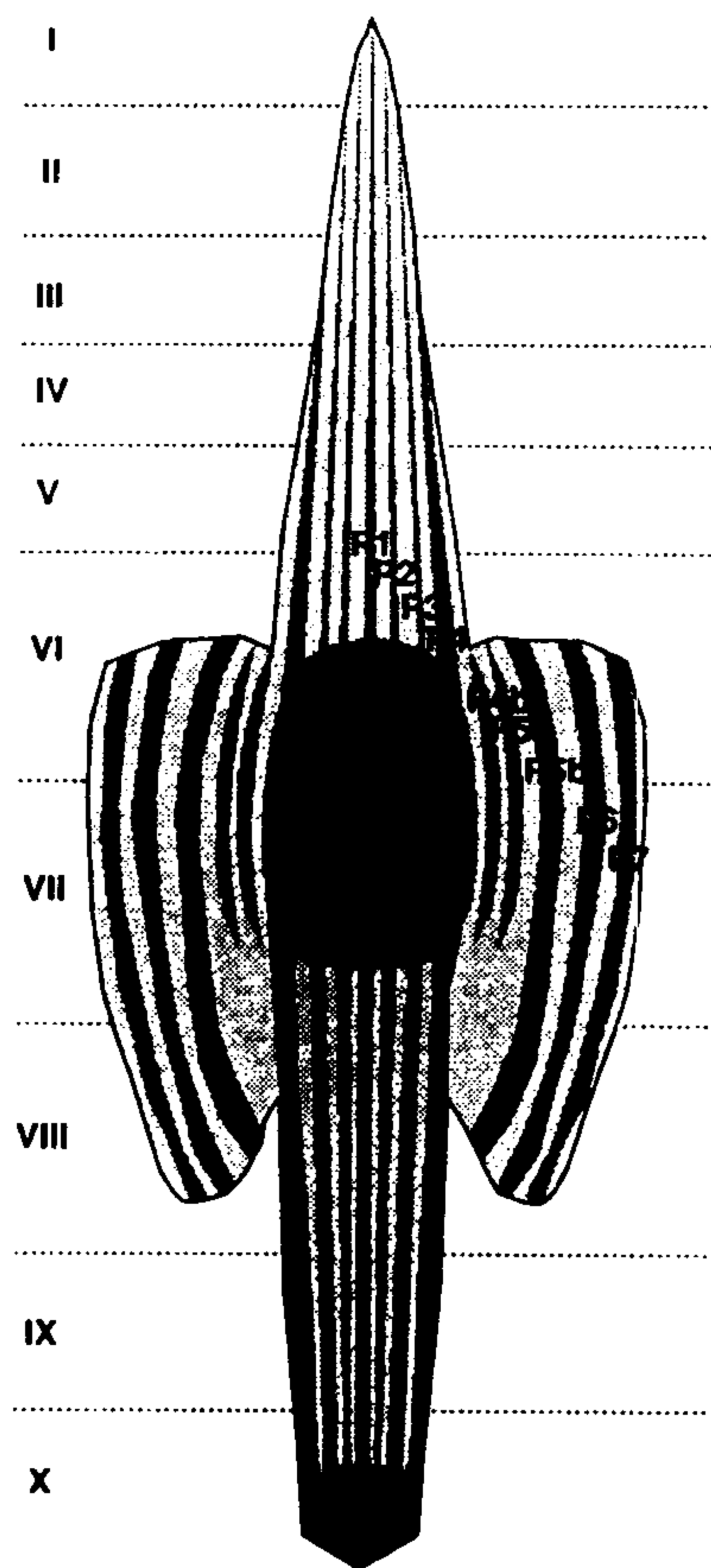


图3 成年哺乳动物小脑皮层展开后的示意图，指示旁矢状带的组构。本图来自小鼠小脑，但稍经修改亦适用其他哺乳动物。斑纹蛋白免疫活性分区 $P1^+$～$P7^+$ 被标记，染色亦较深。P^- 分区根据紧邻于其外侧的 P^+ 而命名。每个小叶的位置在左侧作了粗略的标记。

表达的一簇神经节苷脂。但一些带，如 P3，可被抗斑纹蛋白抗体和 P-Path 双重标记，使这种情况复杂化。这种重叠分布或许预示着小脑在更高层次上的组构复杂性。

小脑皮层内如此众多似乎相互独立的分区标记物的存在提示相同的原则或许也适用于小脑纤维联系的地形学分布。许多研究已经显示了小脑纤维联系的旁矢状组构的普遍性。例如，当顺行通路示踪研究与斑纹蛋白免疫细胞化学结合后，小脑传入末梢分布野与斑纹蛋白分区的组构之间的明确关联就显现出来。哺乳动物小脑有两类主要的传入，来自下橄榄复合体的爬行纤维和多种来源的苔状纤维。将少量示踪剂注入下橄榄，在对侧小脑皮层爬行纤维末梢野的带状模式就呈现出来。在许多情况下，这种末梢带与浦肯野细胞区隔的边界是准确重合的。因此，小脑分区和爬行纤维支配之间似乎有着直接的关系。一些苔状纤维通路，如脊髓小脑束，也可证实具有相似的关系，但细节是非常复杂的，在一些斑纹蛋白分区边界非常清楚的同时，其他则明显不清楚，还有一些苔状纤维分布区则无与之相应的斑纹蛋白区隔。另外，苔状纤维末梢野相对于浦肯野细胞分区之间位置的偏移或许会导致将矢状带分成多个独立的小片区。尽管有这些复杂性，对于爬行纤维和苔状纤维来说，共同的结论是，传入组构与小脑皮层内固有的组织分区相对应。在大鼠小脑的触觉感受野的半球第 II 脚和蚓部第 IX 小叶进行的电生理实验支持这一结论，在这些地方，功能小片区和斑纹蛋白分区之间很强的关联已被证实。

小脑分区最有趣的特征之一是在发育过程中斑纹蛋白表达的调节方式。斑纹蛋白 I 和 II 在发育时间上是一致的，可放在一起考虑。尽管研究最多的种属是大鼠，但类似的情况也发生于小鼠、袋鼠和某些鱼类，因此很可能是非常普遍的。小脑直到出生的第五天(P5)仍没有斑纹蛋白免疫活性。这是非常重要的，因为这直接排除了斑纹蛋白在分区的建立中起作用的可能性；例如，浦肯野细胞的早期分隔早在胚胎第 15 天(E15)就已显示出来，传入轴突分区在出生时已经存在。在 P5～P6，斑纹蛋白首先在蚓部后半叶的一小部分浦肯野细胞中出现。在第 VIII 小叶背侧表面有着明确的发育界限，以致于位于前部的所有浦肯野细胞都是斑纹蛋白$^-$，而所有位于后部的浦肯野细胞均为斑纹蛋白$^+$。在此阶段，在 VIII、X 小叶可看到斑纹蛋白 I 和 II 的差异表达，但其与成年时的带状排列的关系还不清楚。在 P7，斑纹蛋白表达首先扩展到蚓部的其他部分，然后扩展至小脑半球。到 P12～P15 时，所有的浦肯野细胞都有斑纹蛋白免疫活性，包括那些成年后注定为斑纹蛋白$^-$的细胞。交替的斑纹蛋白$^+$/斑纹蛋白$^-$分区的成熟模式从 P15 时开始，通过 P^- 区隔内斑纹蛋白表达的抑制逐渐成型。从大约 P25 开始，小脑皮层内由于斑纹蛋白的表达看起来成熟了。

虽然斑纹蛋白的差异表达在浦肯野细胞最终分裂一个月后才开始，但许多实验已经明确显示成年斑纹蛋白表现型是细胞自主性的，在细胞产生时即已确定，而不是由于以后的小脑外因素，例如传入的模式所决定的。例如，如果在 E12～E15 时(即在浦肯野细胞产生，到迁移并与传入纤维相联系之前)将

小脑原基从胚胎中去除,并异位移植于一个成年宿主使之成熟,两种斑纹蛋白表现型的浦肯野细胞都会产生。同样,异位斑纹蛋白⁺浦肯野细胞偶尔会扩展到斑纹蛋白⁻的分区,再次提示影响其表现型的不是细胞的环境。最后,在成年和新生大鼠所做的许多传入损毁实验,均没有改变斑纹蛋白表达的成熟类型。

分区的意义是什么?一个原因可能是胚胎学的,即达到传入传出投射的精确关联。靶区域通过让有不同化学特异性的细胞一簇簇地间隔排列,对传入的生长锥提供一系列清晰的分化的内部边界。例如,一旦通路引导物和轴突束将爬行纤维带到大致正确的位置,精确的末梢野就由台阶样的边界确定了。

在成年动物,复杂的末梢野向内在浦肯野细胞亚群投射的结果是,旁矢状带可在功能上再分为数百个小脑片区,每区平均有300个左右浦肯野细胞各有不同的传入组合、不同的化学特征和不同的传出投射,这些小区构成复杂的镶嵌体。小脑进一步分出的数百个平行通路在运动的编码和设计中可能起作用。多个传入信息以不同的组合同时出现对运动信息的并行处理是必要的,在此情况下,时间限制如此严格以至于以串行方式评价和整合传入信息是不现实的。另外,传入的这种模块化分隔方式保证了向小脑的次要传入也能被独立地处理。在一个均一性的结构中,某个传入,比如说,只占总的传入的1%,就可能会被其他传入淹没。将这部分信息分给一个分立的模块,就可能单独地估计其对整体的贡献。同样,将传入的和有关的神经元模块分隔开,比之于一个较大而均一的结构来说,局部结构和功能的特异性就可能更高。例如,在一个模块内的后天适应,比如中间神经元可联结性的调制,将使某一特异组合的传入信息的处理最优化。

参考文献

Hawkes R, Gravel C(1991):The modular cerebellum. *Prog Neurobiol* 36:309-327

表1 小脑皮层化学分区的部分标记物

标记物	种属	与斑纹蛋白 I 的关系	细胞类型
5′-核苷酸酶	小鼠	对应[a]	Bergmann 胶质
细胞色素氧化酶	大鼠,灵长类	对应(大鼠) 相反[b](灵长类)	所有细胞?
CRF	袋鼠,灵长类	?	爬行纤维
脑啡肽	袋鼠	?	苔状纤维⁺
乙酰胆碱酯酶	猫,大鼠	对应	? 苔状纤维⁺
斑纹蛋白 I	啮齿类,猫,灵长类		浦肯野细胞
斑纹蛋白 II	许多动物	对应	浦肯野细胞
胃动素	大鼠,小鼠	?	浦肯野细胞
B30 抗原	小鼠	对应	浦肯野细胞
NGF 抗体	大鼠	对应	浦肯野细胞
抗原 B1	大鼠,猫,灵长类	对应	浦肯野细胞等
N-CAM(胚胎型)	大鼠,小鼠	对应	浦肯野细胞等
CSADC 酶	大鼠等	?	各种神经元
牛磺酸	大鼠	?	浦肯野细胞
突触素	小鼠	?	各种神经元
P-Path	小鼠,大鼠	相反/重叠	? 浦肯野细胞

a. "对应"于斑纹蛋白 I 即在分区水平的共同分布已为实验证实。

b. "相反"即在斑纹蛋白⁻区优先表达。

缩写:CRF,促肾上腺皮质激素释放激素;NGF,神经生长因子;N-CAM,神经细胞粘附分子;CSADC 酶,半胱氨酸亚磺酸脱羧酶(牛磺酸合成酶)。

Hawkes R, Brochu G, Doré L, Gravel C, Leclerc N (1992): Zebrins: Molecular markers of compartmentation in the cerebellum. In: Sotelo C, Llinás R, eds. *The Cerebellum Revisited*. NY: Springer-Verlag

Richard Hawkes
王继江 译 周志平 校

葡萄糖敏感的钾通道

钾电导存在于所有的可兴奋性细胞,因为它们参与形成静息膜电位且控制复极化过程。钾通道代表了一大群目前已鉴定的分布广泛的离子通道,包括电压依赖的、钙离子或其他离子激活的钾通道,受体-偶联的钾通道,牵张激活的钾通道,这些通道中有一些与介导第二信使形成的G蛋白相偶联。最近人们对另一类被胞内ATP所抑制的钾通道(K-ATP)很感兴趣。人们发现,这些葡萄糖敏感的钾通道在胰岛素的分泌的调节中起很重要的作用。除了胰腺的β细胞外,性质相似的通道还存在于骨骼肌、平滑肌以及心肌细胞中。因其对胞内ATP的敏感性,K-ATP通道形成了一种独特的机制,能按细胞代谢状况来调节兴奋性。这些重要的特征促成了一些在心血管治疗上极为有用、引人注目的药物的开发。

我们将简要综述一下K-ATP通道的主要特性以及它们被一些药理物质调制的情形。

ATP敏感钾通道的生理学

1983年,Noma报道了一种存在于离体心肌细胞中被ATP抑制的钾通道亚型。现在ATP敏感的钾通道已在不同种类的各种组织中观察到,包括胰岛的β-细胞、平滑肌和骨骼肌以及脑内。K-ATP通道的单元电导从40至80pS不等。在生理的胞内ATP浓度时(mmol/L级),K-ATP通道通常是关闭的。当细胞处于代谢应激状态,如把细胞暴露于低血糖或低氧状态,或将膜片内面朝外置于无ATP液中,从而降低胞内ATP浓度时,这些通道就会打开,使被胞内ATP完全压抑了的钾电导出现增加。

ATP是如何抑制这类通道的钾电导尚未完全阐明。ATP对这类通道的阻断作用不需要Mg^{2+}的存在或核苷酸水解成ADP,也不存在ATP的非水解性同源物像ATP那么有效,这提示G蛋白并不参与其活动机制。ADP和AMP,以及嘌呤和嘧啶核苷酸也能阻断K-ATP通道,但它们的作用较ATP弱得多。而且ATP对K-ATP通道具有双重作用:核苷酸主要是阻断通道的活性,而其水解(在Mg^{2+}的存在下)对维持通道开放后的活性及避免随时间减小(run-down)现象来说也是必需的。

ATP敏感通道的药理学

ATP敏感钾通道的阻断剂 钾通道药理性质的鉴定主要是基于不同阻断剂的应用,包括非选择性的如四甲铵或4-氨基吡啶,及较高选择性的,如降血糖的磺酰脲。这些药物在II型糖尿病的治疗中已应用了较长时间,已知是降低K^+通透性的。在心肌细胞和胰腺β细胞上施行膜片钳实验表明甲苯磺丁脲(第一代磺酰脲)和格列本脲(第二代磺酰脲)有效地阻断K-ATP通道。格列本脲是所有磺酰脲中最为有效的,其半抑制常数在纳摩水平。磺酰脲的治疗作用主要是通过阻断胰腺β细胞的钾通道,从而引起去极化,激活电压依赖的钙通道,导致胰岛素分泌。

电生理研究表明,磺酰脲也阻断其他组织,包括血管平滑肌和心肌细胞的K-ATP通道。此外,结合试验显示,在胰腺β细胞、各种平滑肌及脑内存在着对磺酰脲特异的高亲和和低亲和的结合位点(其平衡解离常数[K_{ds}]分别约0.1和100nmol/L)。格列本脲的结合位点已经部分提纯,应用碘处理的格列本脲进行光亲和标记,确认了三个相对分子质量分别为140 000、65 000和43 000的膜蛋白。在磺酰脲与结合位点之间的亲和性与其阻断K-ATP通道或刺激胰岛素分泌的效力间已有极好的相关。可是,由于受体没被克隆,还无法断言磺酰脲结合位点是否相当于K-ATP通道或它们是否与K-ATP通道的活性密切相关。

ATP敏感钾通道开放剂 最近,一些选择性的钾通道开放剂(PCO)已被开发,并被发现可以引起膜的超极化和各种平滑肌的松弛。这些物质在临床治疗心血管疾病、支气管哮喘及炎性膀胱综合征中的应用引起人们特别的兴趣。PCO所激活的钾通道的类型常相应于一类ATP敏感的钾通道。

典型的K-ATP通道开放剂可以几个化学上并不相关的化合物为代表,如cromakalin(抑制苯并吡喃的衍生物)、pinacidil(一种胍的衍生物)和RP49356(一种硫代甲酸盐的衍生物)。这些化合物使得气管、血管、肠的平滑肌放松,其作用可被磺酰脲竞争性地颉颃。因它们在体内具降低血压和扩张支气管的特性,这些化合物已被开发。有趣的是,在有效的浓度下,这些物质不激活胰腺β细胞的K-ATP通道,也不抑制胰岛素的分泌。这种现象可能

提示有这些通道不同亚型的存在。相反,苯并噻唑二嗪的衍生物二氮嗪,一种已被很好地确认的降压药,至少一部分作用是通过开放血管平滑肌的 K-ATP 通道来实现的,而它通常的降血糖的副作用则是由于胰腺 β 细胞 K-ATP 通道的开放。

ATP 敏感钾通道的功能

胰腺 β 细胞 胰腺 β 细胞是电可兴奋性细胞,当去极化时释放胰岛素。早期的观察表明,由于细胞膜对 K^+ 通透性的降低胞外葡萄糖浓度的升高引起这些细胞输入阻抗的升高。在胰腺 β 细胞的内面向外的膜片中,胞内 ATP 产生对 K^+ 通道开放的直接抑制。与其他大多数组织相反,在胰腺 β 细胞中,有些 K-ATP 通道在正常血糖浓度下开放。高血糖增高细胞代谢,因而增加胞内 ATP 的浓度。ATP 浓度的这种升高会导致 K-ATP 通道的关闭、细胞膜的去极化以及电压敏感性钙通道的激活,使钙离子进入,经胞吐而分泌胰岛素。

基于这一机制,有人提出,与葡萄糖的作用相似,降血糖的磺酰脲是通过结合特定的受体导致 K-ATP 通道阻断来促进胰岛素分泌的。二氮嗪则相反,它引起通道开放,细胞膜超极化,从而抑制胰岛素的分泌。此外最近发现,通过一种百日咳毒素敏感的 G 蛋白的介导,有些激素如甘丙肽或生长抑素也开放 K-ATP 通道,这也许代表了这些通道调控的另一种机制。K-ATP 通道存在于非糖尿病的人体胰腺 β-细胞中。图 1 即 K-ATP 通道的运作模式的示意图。

心肌和平滑肌 在生理学条件下,用膜片钳实验在心肌细胞上检测不到任何 K-ATP 通道的活动。在这种组织中,高浓度的胞内 ATP 有效地阻断了这些通道,因而 K-ATP 通道并不参与形成静息膜电位,这与胰腺 β-细胞的情况正相反。心肌细胞中 K-ATP 通道的激活是由在缺氧和局部缺血后的胞内 ATP 水平的下降所引起的。在这些条件下,K-ATP 通道的开放引起心室动作电位的平台及心肌收缩下降的缩短。对这些事件的解释是:防止胞内钙离子浓度过度升高和因之引起的细胞不可逆损伤的保护性机制。另一方面,K^+ 通道的开放增高了兴奋阈,因而减慢了起搏细胞的活动。像 cromakalim、pinacidil 和 RP49356 这样的一些钾通道开放剂能够缩短心肌细胞动作电位的时程,这一作用可被磺酰脲所颉颃。此外,口服或非口服钾通道开放剂可以产生剧烈的降压效果,这是因为钾离子通透性升高引起的管道平滑肌松弛导致了血管舒张。这一松弛效应可被磺酰脲竞争性地对抗。但相对于胰腺 β-细胞中格列本脲能在纳摩尔浓度范围内起作用,这里需亚微摩尔(或更高)浓度的药物才能阻断钾通道开放并诱发松弛效应。这些观察提示在胰腺 β-细胞和脉管组织中存在不同的 K-ATP 通道。此外,钾通道开放剂在生物学活性上也有不同:同样剂量的二氮嗪可产生降压和血糖升高的效应,而 cromakalim 则只诱发降压而无血糖升高的效应。

不同种类钾通道开放剂的定性对于发展新的去除升血糖副作用的降血压药物至关重要。事实上 cromakalim、pinacidil 以及其他 K-ATP 通道开放剂已经被用于某些重要的临床前期的研究中,这些研究试图了解它们在心血管疾病中的应用。cromakalim 或 pinacidil 能松弛支气管平滑肌,阻止含尿膀胱的自发性收缩作用,可能也是通过开放相应平滑肌的 K-ATP 通道。这些有趣的特性提示,这些药物在治疗哮喘和炎性膀胱综合征中有潜在的用途。

中枢神经系统 磺酰脲的特异性结合位点广泛分布于脑中,在黑质、苍白球和运动皮层中浓度最高。与周边相比,脑内 ATP 敏感钾通道的活动更难观察,在大多数的脑结构中未证明有磺酰脲受体和 K-ATP 通道的共存。尽管如此,有证据提示,中枢神经系统中存在这类通道。膜片钳实验已显示,培养的新生脑的神经元的钾通道具有 ATP 敏感性。在参与食物摄入的下丘脑腹侧正中部分,神经元因葡萄糖而去极化,可能是通过一种 K-ATP 通道机制。此外有报道,胞外葡萄糖浓度的升高或使用磺酰脲会易化黑质神经末梢释放 GABA,这一作用可被 PCO 所抑制。ATP 敏感的钾通道也在海马中被研究,这是一个对缺氧和缺血特别敏感的部位。在 CA_3 部位已发现高密度的结合位点,它们位于苔状纤维末梢的突触前部位。电生理数据表明,作用于 K-ATP 通道的物质可调制缺氧的效应。在海马切片作胞内记录时,瞬间缺氧产生双相的反应,包括最初的超极化和紧接着的去极化。那最初的超极化即源自 K^+ 通道的开放,但并非 K-ATP 通道的开放。相反,应用较高浓度的二氮嗪或激素甘丙肽则取消了去极化,而格列本脲则产生相反作用,从而提示可能有 K-ATP 通道存在(图 2)。已知缺氧引起谷氨酸从神经末梢的大量释放。有人提出,紧接着低氧的胞内 ATP 的下降,使位于突触前末梢 K-ATP 通道激活,后者降低胞外兴奋毒性谷氨酸的释放并因此保护了细胞。

虽然脑内 K-ATP 通道存在的证据还不够有力,尚需更多药理学结果,一些证据确实暗示,K-ATP 通道在中枢神经系统中起着重要的作用。这些有趣

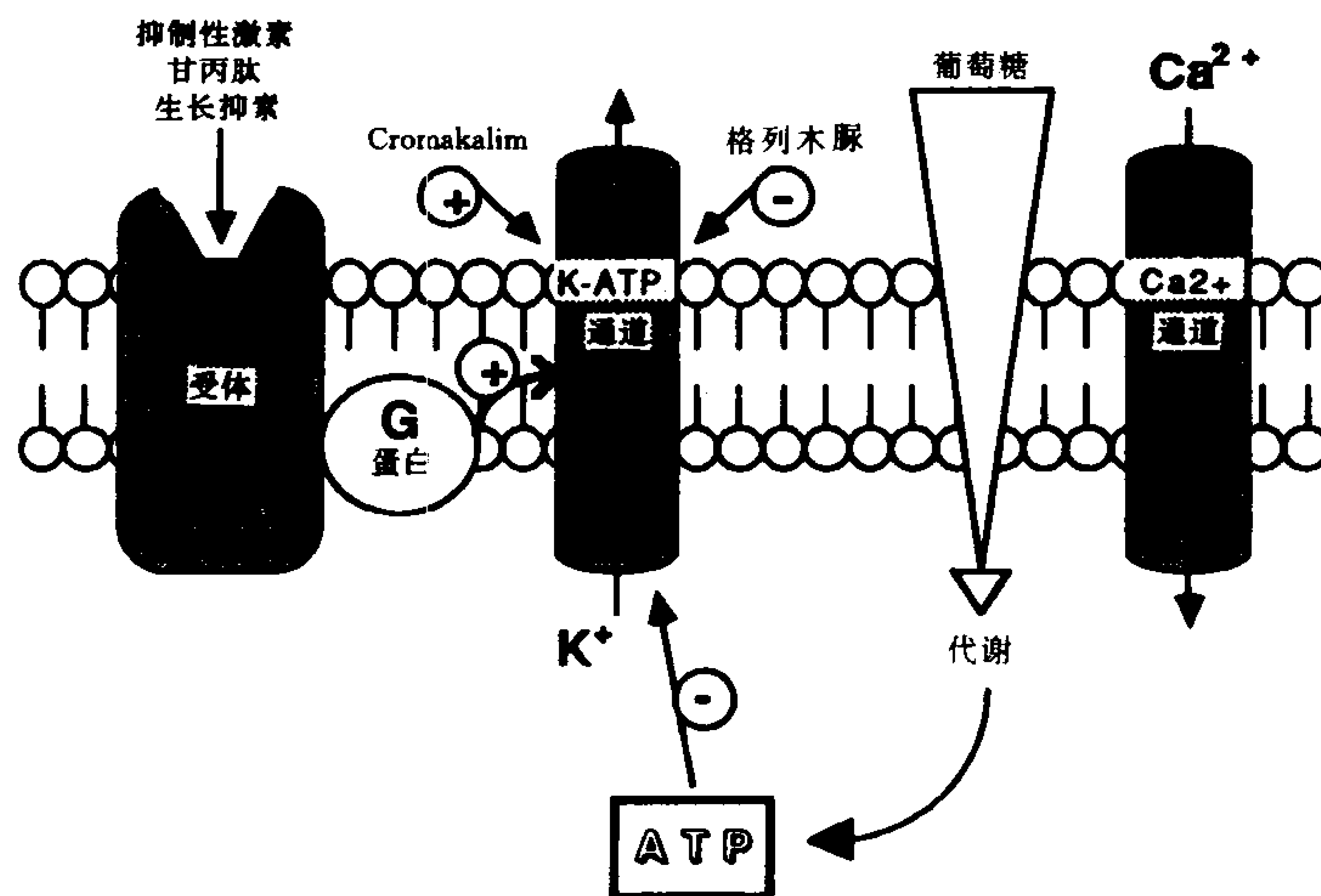
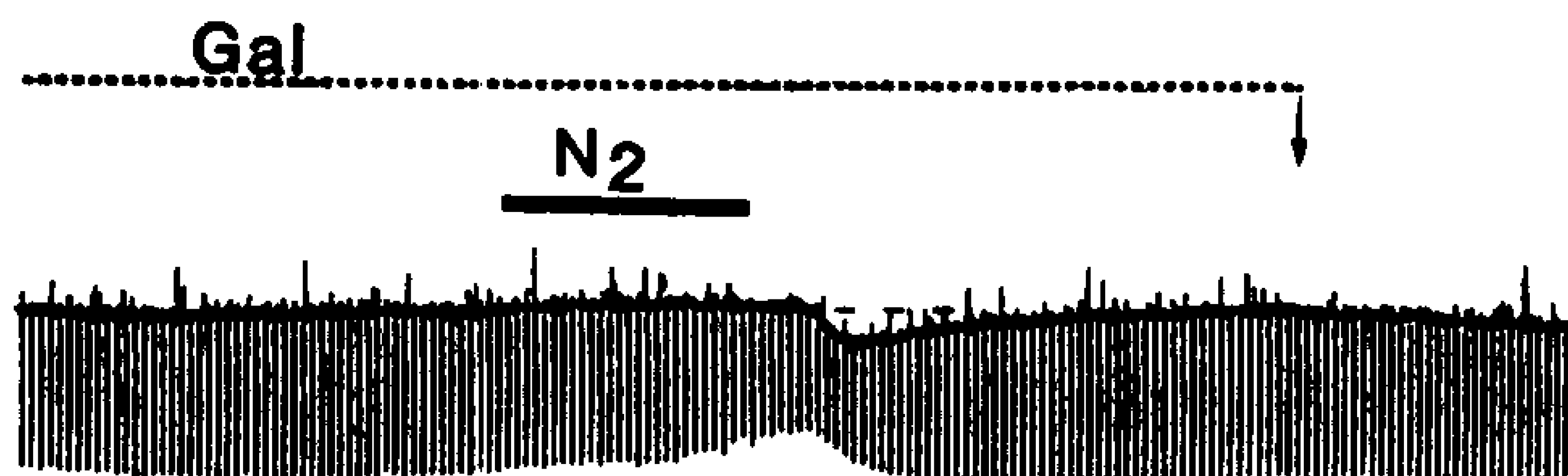


图 1　胰腺β-细胞小岛中 ATP 敏感的钾通道可能调控模式的示意图。

A



B



C



图 2　大鼠海马中甘丙肽和格列本脲在低氧下引起去极化的调制。在人工脑脊液(ACSF)中的薄片上对一个海马 CA3 神经元作胞内记录。用 N_2 饱和的 ACSF 灌流 90s,所产生的缺氧性去极化(记录 A)可由 1μmol/L 的甘丙肽(Gal,记录 B)所降低,而被 10μmol/L 的格列本脲(Glib,记录 C)所增高。两种药物均对常氧条件下的静息膜电位或输入阻抗无任何作用。先于去极化的缺氧性超极化在这一记录中并不明显;缺氧后超极化是由于复氧对 Na^+-K^+ 产电泵激活所引起。

的观察提示,PCO可以考虑在将来作为脑内缺血治疗的一种有用的工具。

参考文献

Ashcroft FM(1988):Adenosine 5'-triphosphate-sensitive postassium channels. *Ann Rev Neurosci* 11:97-11

Ben-Ari Y(1990):Galanin and glibenclamide modulate the anoxic release of glutamate in rat CA_3 hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 2:62-68

Cook NS. (ed.)(1990): *Potassium Channels. Structure, Classification, Function and Therapeutic Potential*. Chichester: Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology

Noma A(1983):ATP-regulated K^+ channels in cardiac cells. *Nature* 305:147-148

Sylvie Zini valerie Grepel, Yehezkel Ben-Ari

陆丽芳 译 杨雄里 校

普拉德-威利(Prader-Willi)综合征

普拉德-威利(Prader-Willi)综合征(PWS)首先由Prader、Labhart和Willi在1956年报道,具有以下特征:胎动减少、新生儿肌张力降低、精神发育迟缓、肥胖、身材矮小、手足小、性腺发育不良、特征性面容,以及约有60%患者的常染色体15q11q13有一种间隔性缺陷。PWS常为散发性,患病率为1/15 000至1/30 000。

临床表现

PWS的病程可分为2个明显的时期。早期最重要的表现是持续的新生儿肌张力降低、体温过低、性腺功能减退和发育不良、哭泣无力或不哭、吸吮及吞咽反射差、成长缓慢。肌张力降低常在婴儿12个月时获得改善,常需鼻饲解决喂食难的问题,在出生后数月内也可获得改善。

第二个时期呈现发育迟缓,由于食欲亢进,以致幼儿肥胖。PWS病患儿通常12个月会坐,30个月会走。如果食欲亢进长久不治疗,则3~5岁时呈肥胖,尚有不同程度的智力减退、挑食、瞌睡、色素沉着不良、痛阈增高、搔抓皮肤、构音和言语障碍、体温升高、骨骼和牙齿发育异常,以及特殊面容(前额狭窄,小眼睛和三角嘴)。约半数PWS患儿在3~5岁甚至儿童早期有抑郁、固执、有时会因拿走手中食品而激怒等行为异常。PWS患儿发育不良,青少年患儿身材矮小,手足短小。PWS的诊断很困难,常要等到第二阶段的临床特征出现后才能作出诊断。

遗传学

细胞遗传学 约60%患者发现常染色体15长臂近端15q11q13有细胞遗传缺陷。5%患者有其他常染色体的异常,如倒位、重复、易位和累及常染色体15q11q13的细小异常的双随体常染色体。其余35%患者似乎有正常的常染色体15s。由于15q近端小的区域被累及和收缩性中的变异,因此当怀疑是PWS时,必须进行高分辨的染色体分析,包括杂交点的荧光标记。常染色体15短臂的多态性提示,PWS中有缺陷的常染色体总来自父系。在PWS所发现的细胞遗传缺陷与安吉尔曼(Angelman)综合征(AS)累及同一染色体区位。AS是一种独立的临床综合征,其特征为严重的精神发育迟缓、共济失调运动、抽搐、强笑发作及特殊面容。

分子遗传学 通过细小异常的双随体常染色体的分类创立富有常染色体15q11q13的基因库,就能分离特异性克隆DNA标记(3-21, IR39d, IR4-3R, IR10-1, 34, 189-1)。这些标记用于在质和量方面分析PWS患者的DNA。用定量杂交发现三个主要的分子组分,其中两个为大分子的缺陷,仅根据有无一个近端着丝点标记(IR39d)来区别,第三个组分是一个尚未被检测出缺陷的组分。细胞遗传资料和分子资料存在着一致性:两个缺陷组分与细胞遗传学方面有可见缺陷的患者呈一致,第三个组分与有正常染色体患者呈一致。在AS中也发现同样的分子组分。

应用对克隆的DNA标记的限制性片段长度多态性(RFLP)的定性研究证实:缺陷位于父系来的常染色体15。这个发现与AS恰恰相反。有趣的是,在所有已证实的无缺陷的PWS患者中,RFLP分析揭示了反常的常染色体15的遗传,它均为母系的复制而没有父系的(母系单亲双倍体)。相反,父系单亲双倍体仅在无缺陷的AS患者的小片段中发现。显然,不是父系就是母系配子形成时,15q11q13基因被印迹或标记,而且15q11q13父系和母系复制均须正常的发育。来自一性的两个基因复制不能补偿患者来自另一性的过错基因,也不能替代临床上有明显表现的本病的双亲缺陷。

下丘脑功能障碍可能引起PWS中的很多临床症状。然而,PWS患者的下丘脑尸解检查没有显示任何解剖异常。肯定PWS基因应答的分子遗传学方法需要识别造成PWS的最小的关键缺陷区位。

因为 15q11q13 的最小估计体积是 5Mb,该区可含 100~300 个基因(10 个基因/3000Mb)。已发现多个表达序列,但只是在最近才发现已知功能的第一基因位于 15q11q13。此基因 GABRB3 编码于 $GABA_A$(γ-氨基丁酸)受体的 β_3 亚基。GABRB3 丢失在有细胞遗传缺失的 PWS 患者中父源的常染色体 15 中,并且至少在有失衡的常染色体 15 易位患者身上丢失。该患者也缺失其他在常见的两个缺失组分的标记。后者的发现有力地提示 GABRB3 在 PWS 中不起作用。然而,这些结果提出令人注意的可能性,即其他神经递质受体基因可能位于 15q11q13 区位附近并且也可涉及到 PWS 发病机制。

参考文献

Butler MG(1990):Prader-Willi syndrome:Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 35:319-332

Cassidy SB(1984):Prader-Willi syndrome. *Curr Prob Pediat* 14:1-55

Donlon TA, Lalande M, Wyman A, Bruns G, Latt SA (1986):Isolation of molecular probes associated with the chromosome 15 instability in the Prader-Willi syndrome. *Proc Natl Acad Sci* (USA) 83:4408-4412,6964

Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA(1989):Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 32:285-290

Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Glatt K, Graham JM Jr, Kaplan L, Lalande M(1990):Angelman syndrome: Three molecular classes identified with chromosome 15q11q13-specific DNA markers. *Am J Hum Genet* 47:149-155

Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M(1989):Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281-285

Wagstaff J, Knoll JHM, Fleming J, Kirkness EF, Martin-Gallardo A, Greenberg F, Graham JM Jr, Menninger J, Ward D, Venter JC, Lalande (1991):Localization of the gene encoding the $GABA_A$ receptor β3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet* 49:330-337

Joan H. M. Knoll, Joseph Wagstaff, Marc Lalande
蒋雯巍 译 蒋雨平 校

强迫症的神经生物学

强迫症(OCD)是一种最常见的主要精神病综合征,在美国大约多于 2% 的人口患有此病。男女患病率相等,30% 的病人在儿童期发病。OCD 的特征是:强加的、受责备的思想,和反复的、仪式化的行为。一个典型的 OCD 患者会有一种喋喋不休的、控制不住的被弄脏的感觉。尽管病人明知道这个想法不合理,但这种被弄脏的感觉产生强烈的不适感,以致病人强迫性地去洗手,常常到磨破双手皮肤的地步。其他一些患者会强迫反复检讨自己,以示他们自己一直没有干坏事或犯罪。虽然这个综合征的病因仍未了解,但上世纪精神病学家就已提出这种异乎寻常的和自身过度紧张的症状一定有器质性或神经生物学基础。过去 10 年中,对于 OCD 的神经生物学基础探索,包括遗传学、神经解剖学及神经药理学方面的研究。有关 OCD(或一些亚型)的发病机制仍然不清,但一些有意义的线索已从上述研究领域中涌现出来。

遗传学研究

由于缺乏足量 OCD 阳性的家系,有关遗传因素的研究一直受到限制。不管怎样,遗传病因已从多个孪生患者一致患有 OCD 的报道中得到启示。是否遗传因素可能编码 OCD 或某些遗传特征促使 OCD 的发生,目前尚不清楚。应引起注意的是这类报道存在主观偏倚,这些文献中孪生个体不患同一病的很少报道。此外,即使存在孪生个体 OCD 一致的高比例,也并不能排除遗传外的因素。

除了孪生个体一致性的报道外,有几个家属的报道描述了 OCD 病人的第一级亲属中 OCD 的患病率上升。但这个观察并不一定提示遗传因素与经验因素的不同。在这个方面最重要的报道是描述了在 Tourette 综合征先证者家族中 OCD 的发病率高。Tourette 综合征患者常有强迫性症状,但有趣的是该报道发现在有强迫症状和无强迫症状的 Tourette 病人家属中均有 OCD 患者,这提示此两种疾病有遗传方面的联系。

神经解剖学研究

对于 OCD 一直认为它有神经病学基础,其原因

部分是症状似乎与病人的有意识的意愿完全相反，部分是某些OCD病人常显示神经系统疾病的症状，常常有如细微的动作性抽动或运动笨拙。某些症状明显的神经系统疾病常伴有OCD的症状。最著名的事例出现于1919年Von Economo流感大流行后。流感流行后许多患者发生帕金森综合征，其中部分病人表现出眼球转动危象和典型的OCD。帕金森综合征与OCD的伴发提示纹状体中有异常的多巴胺能神经支配。纹状体这一区域可牵涉到三个与OCD有关的神经系统疾病：Sydenham舞蹈病，双侧苍白球坏死和Tourette综合征。这些综合征中的任何一个均不代表以OCD为表现的众多精神病患者的病因。但从与纹状体的病理学关联这一点来看，即使不作为病理变化，亦应是OCD生理变化出现于解剖部位中的一个标志。

回顾过去，另一个与OCD有关的神经病学的证据是精神外科的相对成就。这里的相对是指同其他一些疾病，如神经性厌食症、精神分裂症和忧郁症进行相同的治疗后对比而言。OCD手术治疗后症状缓解率肯定较高。尤其是报道过两种外科破坏性手术对OCD特别有效：扣带回切除术和立体定向脑白质切除术(如横断从额叶至皮层下部位诸如纹状体和丘脑的传导束)。实际上据报道，运用这些破坏性立体定向的现代神经外科技术对80%的行为治疗和药物治疗难治的OCD患者有效。这些方法和结果虽未同安慰性手术进行严格的双盲试验，但恰是这种大量的病例报道给人以深刻印象，并且有可能提供一些涉及OCD的神经解剖范围的认识。

对于OCD的神经解剖模型，最激动人心的发展是显象新技术。一些研究运用^{18}F-2脱氧葡萄糖的PET扫描，来找寻OCD病人脑中异常的代谢活性区域。研究结果显示出三个代谢活性异常增高的区域：额叶的眶区、扣带回和尾核头端。如果将文献认为焦虑状态时代谢活跃而OCD患者中代谢正常的海马、颞叶等多个区域考虑在内，那么，报道中的眶区和扣带回的代谢活性变化也许是最明显的。也必须注意到，纹状体与OCD有关的神经系统疾病存在联系，横断从眶皮层到纹状体的传导束，损毁扣带回可减少强迫性症状。在这些发现的基础上，1991年Rapoport提出在OCD中眶-额叶-纹状体-丘脑皮层范围被激活，造成过分整洁行为的出现。

神经药理学研究

从神经药理学角度看，OCD最重要的一点是它对药物反应有高度选择性。大多数减轻焦虑、抑郁和精神病的药物对强迫症无效。迄今为止的研究中，对OCD有效的药物仅为氯丙咪嗪、三氟戊肟胺和氟西汀。这三种药物都是抗抑郁药，但它们也减轻无抑郁症的OCD病人的强迫性症状，因此被认为是抗强迫症药物。令人惊奇的是，虽有那么多高效抗抑郁药在结构上与这些抗强迫症药物相似，但却对缓解OCD症状无效。

这几种抗强迫症药物与对OCD无效的抗抑郁药物有什么区别呢？所有这三种药物都是有效的5-羟色胺突触重摄取的抑制剂。5-羟色胺在突触间隙大部分通过重摄取至突触前神经末端被清除，并在该处5-羟色胺再循环至贮存囊泡或代谢成为5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)。重摄取是5-羟色胺神经传递灭活的第一步，也是最重要的一步。重摄取的抑制，使突触后受体得到更多的5-羟色胺，也减少了5-HIAA的形成。尽管大多数抗抑郁药(包括丙咪嗪和阿米替林)抑制突触对5-羟色胺的重摄取，但没有一种像氯丙咪嗪(或它的代谢产物去甲基氯丙咪嗪)、三氟戊肟胺和氟西汀那样有效。

除了对5-羟色胺重摄取抑制的高度选择性药能减轻OCD症状外，一些临床研究的报道支持5-羟色胺在抗强迫症药物作用中起介导作用。在用氯丙咪嗪治疗时，强迫症状的减少与脑脊液中5-羟色胺的代谢产物5-HIAA的浓度及血小板中5-羟色胺的成分下降呈相关关系。这提示抗强迫症药物作用时，5-羟色胺的重摄取受到抑制。在一项经长期治疗后变化情况的研究中，5-羟色胺的颉颃剂麦角苄脂被发现可部分诱导经氯丙咪嗪治疗后症状已改善的OCD病人症状的部分复发。

5-羟色胺与OCD的病理生理有关系吗？5-羟色胺在病人的中枢神经系统不能被直接测定，但多数研究并未发现在OCD病人的血、血小板及脑脊液中5-羟色胺或它的代谢产物5-HIAA的浓度异常。多种5-羟色胺激动剂已应用于病人治疗中以评价任何一种中枢性5-羟色胺受体的反应性。主要的发现是一种复合5-羟色胺受体激动剂——m-CPP。当病人口服该药后可诱发强迫性症状，但健康人对照组基本没有此反应。影响大脑5-羟色胺受体的其他药物，如1-色氨酸、伊沙匹隆(ipsapirone)和MK-212，则对OCD患者和健康人对照组有相同的行为影响效果。对m-CPP反应性的增强提示促进这些行为效果的5-羟色胺受体总体的敏感性增高。这些作用既可被预先使用非选择性的5-羟色胺颉颃剂麦角苄脂所阻断，也可被氯丙咪嗪的长期治疗所削弱。然而，受体的确切亚型和m-CPP作用的具体部位目前尚不清楚。

结论

多年以来OCD被认为是一种经典的神经官能症，推荐心理分析为其治疗方法。尽管经过多年的心理分析治疗，一些病人也的确有了改善，然而大多数病例对于非直接的心理治疗没有效果。药物和外科治疗后OCD症状的减少，近来业已引发人们对OCD可能存在神经生物学基础的研究兴趣。迄今为止，尽管大脑影象学研究指出了局灶性代谢异常与OCD症状有关，而药理学研究则提出可能与5-羟色胺能激发的敏感性的变化相关，但这些资料仍无结论。由于在这些先期工作后面展开了更为广泛的研究，强迫症这种疾病成为目前研究的热点。

参考文献

Jenike MA, Baer L, Minichello WE, eds (1990): *Obsessive Compulsive Disorder: Theory and Management*, 2nd ed. Littleton, Massachusetts: Yearbook Publishers

Rapoport JL(1991): Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 5:1-10

Zohar J, Insel TR, Rasmussen S(1991): *The Psychobiology of Obsessive Compulsive Disorder*. New York: Springer Press

Thomas R. Insel

金宇宣　译　蒋雨平　校

新型伤害性感受器

在科学家和临床工作者中似有共识：疼痛的外周神经机制大体上已弄清楚。传统观点认为，特化的初级传入(伤害性感受器)检测真实或逼近的组织损伤，并借助与认知或运动中枢特异的和相当固定的联系，诱发身体的保护反应。这种直截了当的模型实质上源于上世纪末本世纪初研究者的观点。他们的影响似乎主导了对疼痛和伤害性感受从概念上的逼近。时至今日我们中的大多数可能仍将伤害性感受器视作机体感受直接威胁的警报系统。在这个概念框架内，研究者寻找到了动物和人的某些初级传入，这些初级传入与对急性组织损伤作出反应的伤害性感受器所预期的性质相符。确实，现在认为，这些特异的伤害性感受器能编码某些刺激诱发的疼痛的重要方面，包括其大小、时间和空间特性。

虽然传统观点描述伤害性感受的一个重要方面，但由于近来出现与疼痛机制有关的新资料，这个概念的普遍性现在需要加以修改。有证据显示伤害性传入的结构和功能特性是持续改变的，这表明外周伤害性感受神经系统对组织紊乱的反应是动态适应的。在本条目中我们将集中讨论这些性质。这种近来已被认识的初级传入末梢可塑性的一个重要方面，似乎是把休眠的初级传入募集起来，这些传入在正常组织是不兴奋的，但在组织损伤后激活。这些新型伤害性感受器的募集不能通过急性或短暂的刺激获得，而需要更严重的组织损伤，这种损伤可能发生于直接警报系统未起作用的情况下。如果我们要了解慢性疼痛中影响病人的神经机制，很明显，这些持久的改变是特别重要。换句话说，在损伤组织恢复中所运转的机制有性质上的不同，并不只是急性现象的延续。

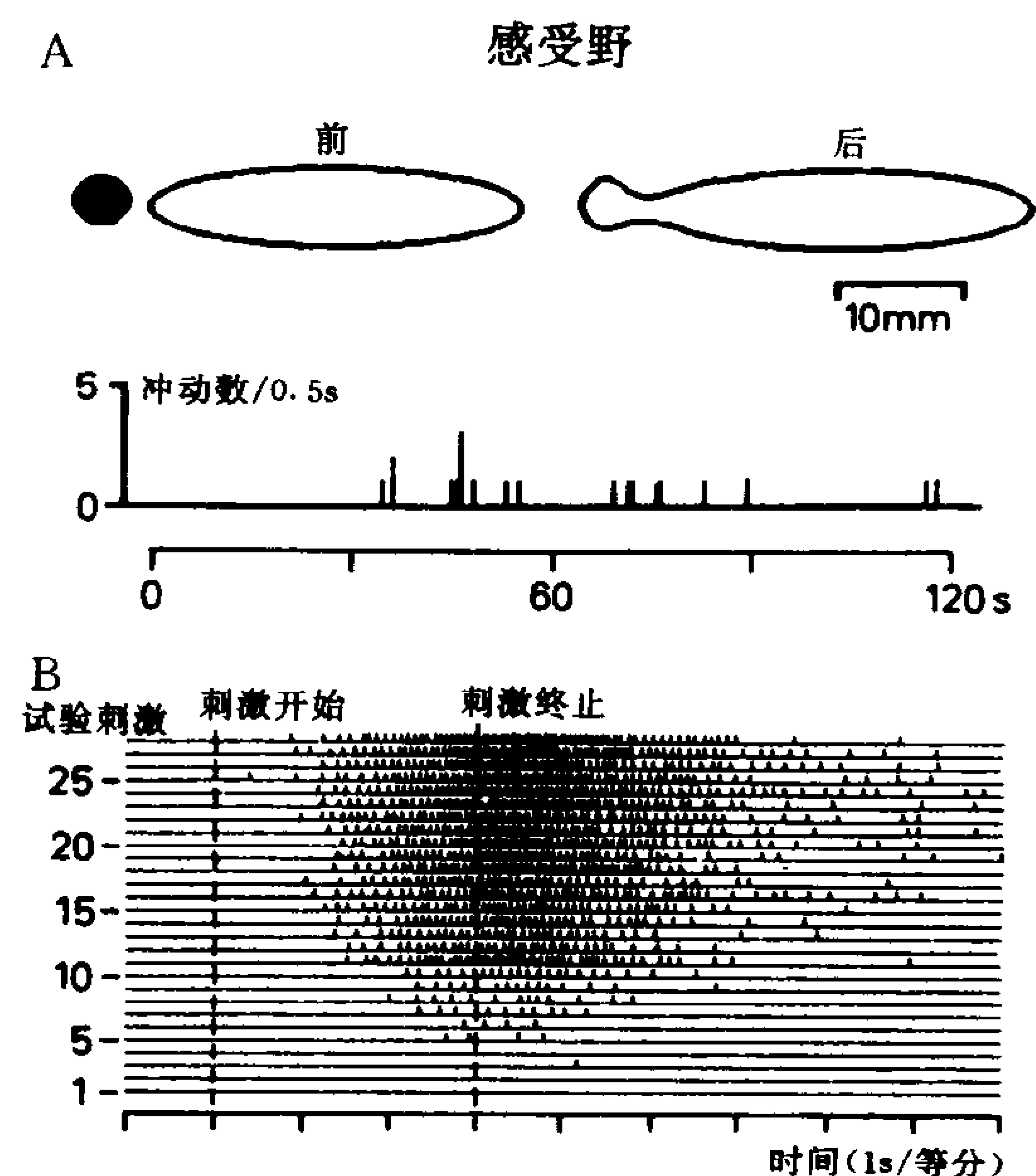


图1　细的有髓伤害性感受器的感受野大小和编码特性动态变化的实例。(A) 在大鼠尾中4N的伤害性压力施于感受野之外(黑点)，作用120s，只产生很少的有长时延搁的动作电位。随后，感受野扩大到包含受刺激的区域。(B) 在猴光滑皮肤，53℃持续3s的短暂热刺激起初不兴奋该感受器，但随着刺激重复和试验间隔30s，该单位降低其温度阈值，导致传入活动的渐进增加。

伤害性感受器外周可塑性的一个突出例子是其形态上的可延展性和感受野大小的动态涨落。从伤害性感受器的电子显微镜照片的精细重建来预测，初级传入的感受终末本应是稳定的，但业已认定的

情况远非如此。相反，应用活体染色和重复显微术，在几小时内可见到重构模式。迄今，对调节终末分枝可延展性的因素了解得很少。它可能是轻微组织损伤或小创伤后的适应性再生反应。此外，在伤害性感受器的一个亚群中，神经生理上已观察到持续几十分钟的感受野扩展。这一现象的例子示于图1A。图中显示在伤害性刺激后，感受野扩大到相邻的受刺激区。这提示，一些伤害性感受器的终末在正常情况下是休眠的，但是在一定条件下被敏感化和激活。对无脊椎动物的研究表明，伤害性感受器在施加伤害刺激后，甚至可因之而形成和扩大其感受区。

除了形态变化外，伤害性感受器的感受性质是高度可变的，即使短暂的刺激也可产生显著的兴奋性改变，导致功能特性的明显的变化。按定义，适宜刺激能产生组织损伤，但使人惊奇的是，对于伤害性感受器的直接后果更经常的并非是失敏。因此反复加热、夹捏或使用致痛化学物(如缓激肽)，在快速的重复刺激时通常引起快速失敏。伤害性感受器的冲动疲劳在长时间刺激时(如挤压皮肤皱褶)特别显著。这样，就产生了刺激产生损伤越多，即时产生的传入放电却越弱的奇异现象。然而，如果一些组织损伤已产生其效应，伤害性感受器也可变得敏感化。有些伤害性感受器在缺乏进一步处理时开始放电(所谓的自发活动)或降低其阈值使原本无效的刺激变为兴奋性的。很清楚，传入活动时间上的增加可导致自发疼痛，对痛敏感及对原来非疼痛刺激的疼痛感知增加。

敏感化和失敏化过程表明，在适宜刺激后伤害性感受终末的兴奋性是显著动态的变化，它也强调伤害性感受器的经历对其特性是决定因素。还存在着参与感受伤害活动变化的进一步机制。业已证明，一些伤害性感受器在组织损伤后表现出新的感受和编码性质。在正常猴的光滑皮肤，一个适度的疼痛热刺激主要兴奋无髓伤害性感受器。虽然纤细的有髓伤害性感受器有热敏感性，但明显不被激活，因为大多数阈值显著高于缩回反射阈值之上。然而在重复刺激或产生烧伤后，这些传入的阈值显著降低。更重要的是，刺激反应函数发生改变，从而在烧伤的皮肤中编码提高的热疼痛感知(图1B)。与之对照，大多无髓传入变得失敏。这意味着向中枢神经系统传递热伤害性事件占优势的伤害性感受器类型发生变化。

新类型的初级传入神经元的发现进一步强调了伤害性感受器募集的重要性和组织损伤导致的新的敏感性的获得。这些纤维不对短暂、过度的机械或热刺激反应，但如组织发炎等刺激似乎有使之激活的敏感性。这种新型的感受器有多个名称，如"安静传入"、"沉睡传入"和"机械不敏感传入"。它们存在于许多组织，包括皮肤、关节和内脏，以及存在于包括大鼠、猫和猴等几个种属。这类感受器的精确的百分数尚不完全清楚，可能因组织和种属而异。

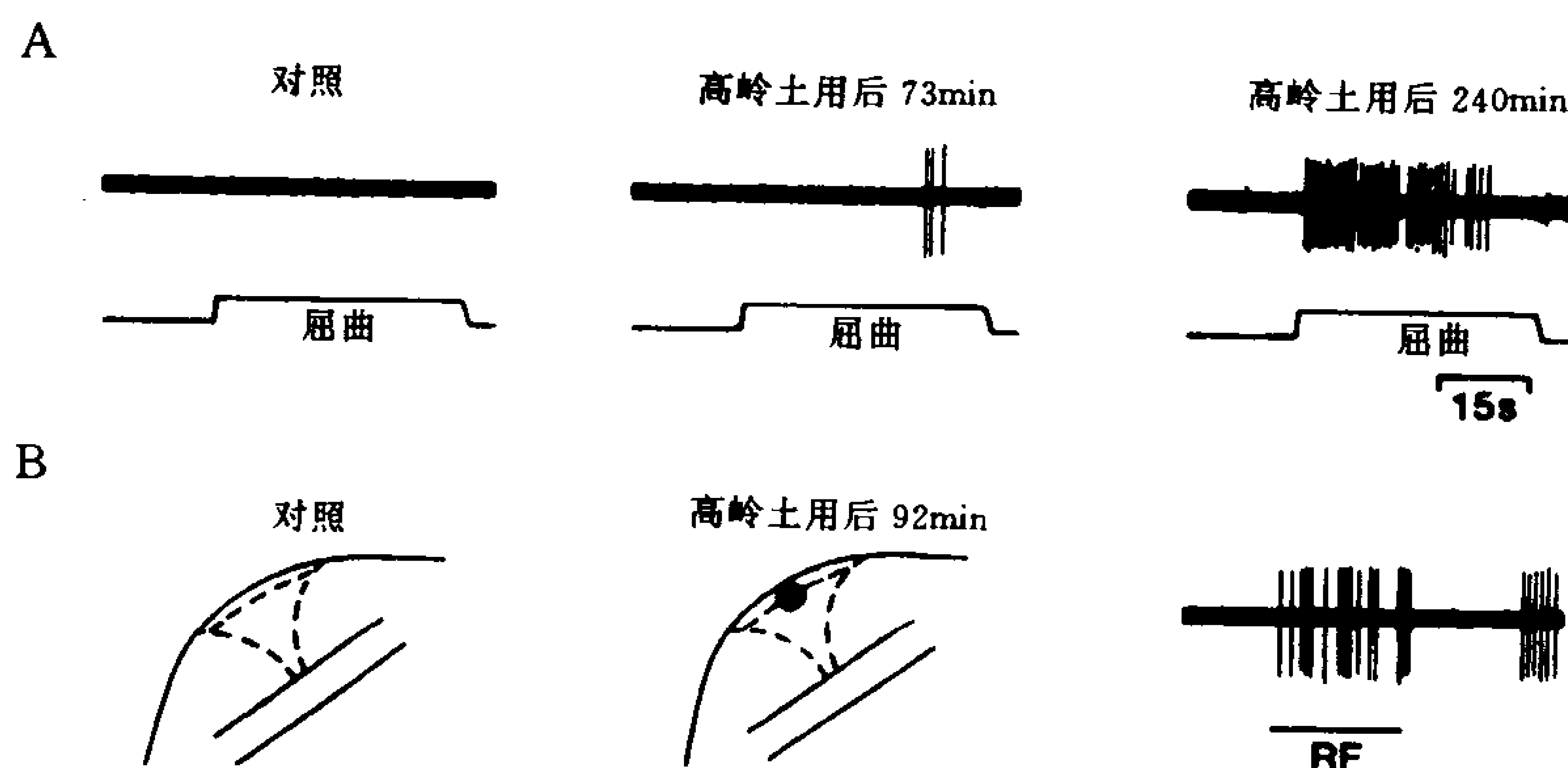


图2 支配猫膝关节的初始无反应的无髓传入纤维在炎症期的募集。在对照条件下，该单位对运动并无反应(A)，也无机械敏感感受野(B)。在用高岭土注入诱发实验性关节炎一段时间后，该单位开始对无伤害性运动有反应。用加压玻璃杆兴奋RF单位，关节内侧面也出现感受野。

这新型的感受器的兴奋性变化可应用神经生理方法记录在急性炎症之前和发生时感受器的活动而直接观察到。在猫关节中许多细的有髓和无髓传入甚至不对强刺激(如扭曲关节)作出反应。这些刺激对清醒动物是十分难受的。然而，在实验关节炎诱发后的几个小时里，先前不引起反应的传入表现出

持续的活动,并产生新的感受性质(图 2)。它们在关节正常工作范围内的运动期内开始发放。一些感受器表现出关节囊中机械敏感感受野,这些感受野在发炎前是不存在的。

基本相似的结果已从由盆腔神经支配的内脏器官得到。很少无髓传入对急性疼痛刺激有反应,如膀胱或远端回肠的明显扩张(它们是盆腔神经支配的主要器官)。然而,因膀胱的急性炎症,先前不反应的传入中有相当一部分开始放电。大多数这些传入是化学敏感的,对膀胱内注射刺激性化学物质有强烈反应(图 3)。这些传入最初有阵发性活动,随炎症的进展继续放电。在炎症组织中一些传入也开始对原本无效的机械刺激有反应。这种性质能持续几小时。化学敏感传入(其机械或热敏感性可忽略)已在皮肤中鉴定。而且,其中一些感受器有新的感受性质及对通常用来鉴定感受伤害性传入的热或机械刺激有反应。

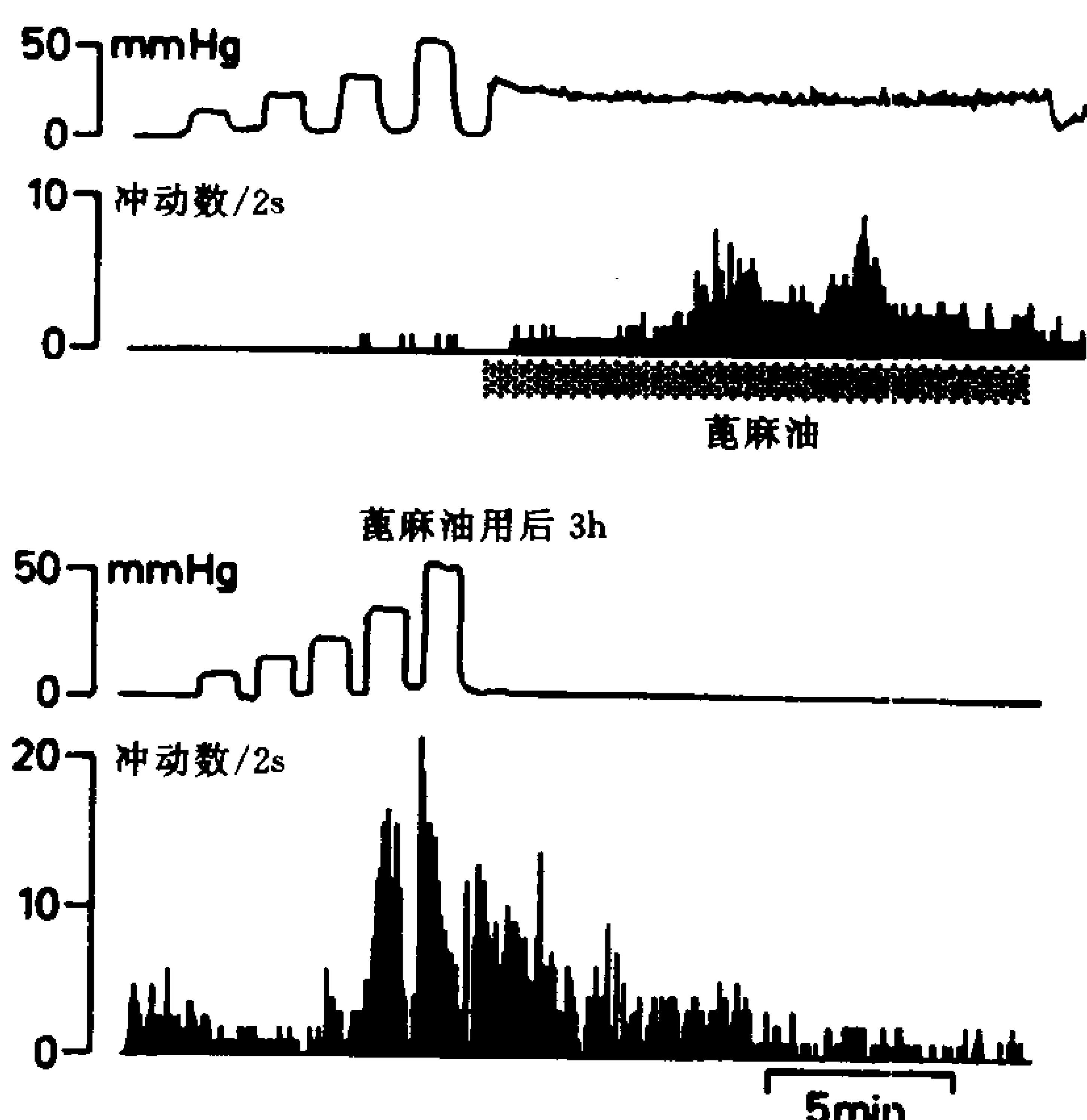


图 3　支配猫膀胱的无髓传入纤维初始无反应,在急性炎症开始时发生募集。在对照状态下,该单位不对膀胱扩张(可能是伤害性的)有反应(图上迹)。然而,在膀胱内注射稀释的蓖麻油时,该单位强烈地放电。随着化学诱发的炎症的进展,该单位产生持续活动并开始对膀胱扩张有反应。(1mmHg = 0.133kPa)

从这些例子得出重要的推论是,大多数组织含有需要某种慢性组织损伤激活的传入纤维。对这些类型的相对比例的估计表明,在猫的膀胱中,炎症期内有反应的无髓纤维传入较正常组织多 3 倍。在膝关节中,约三分之一的感受伤害的传入是"沉睡伤害性感受器"。已报道在大鼠和灵长类的皮肤中比例略小。这些数字的要旨是,大多数组织都被赋予一定数量的伤害性感受器,只在特殊的病理事件(如炎症)后活动。考虑所有影响更经典类型的伤害性感受器的敏感化和失敏化,伤害感受的外周神经生理表现显然对组织状态有重要的依赖性。从正常安静传入转变为活动状态能显著地增加与脊髓第二级神经元紧密相关的传入活动。由于同样的原因,中枢神经系统必须处理疼痛有关信息,这些信息来自不断变化活动的伤害性感受传入的群体。

参考文献

Campbell JN, Meyer RA, LaMotte RA(1979): Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. *J Neurophysiol* 42: 1669 – 1679

Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Meyer RA(1989): Peripheral neural mechanisms of nociception. In: PD Wall, R Melzack, eds. *Textbook of Pain*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp 22 – 45

Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M(1990): Activation of unmyelinated afferents by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder of the cat. *J Physiol* (London)425: 545 – 563

McMahon S, Koltzenburg M(1990): The changing role of primary afferent neurones in pain. *Pain* 43: 269 – 272

Reeh PW, Bayer J, Kocher L, Handwerker HO(1987): Sensitization of nociceptive cutaneous nerve fibers from the rat's tail by noxious mechanical stimulation. *Exp Brain Res* 65: 505 – 512

Schaible H-G, Schmidt RF(1988): Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing arthritis. *J Neurophysiol* 60: 2180 – 2195

Stephen McMahon, Martin Koltzenburg
徐祥敏　译　杨雄里　校

意识经验的神经基础

有意识的主观经验只为它的主人所拥有。因此,在科学研究中对它进行有效的可操作的定义的依据是来自于在可靠和可信的条件下受试者的内省报告。这就需要清醒而热心的人体受试者,在他们

身上,可以对神经功能同时进行观察和操作。这些要求的综合给可能进行的研究带来了严重的局限。尽管如此,借助于脑功能研究的新的无创伤技术和颅内技术,以及对大脑损伤病人的实验研究,有意义的发现正在不断增加。

大脑损伤的影响

早就知道,对大脑皮层初级感觉区的损伤会导致严重的感觉功能损害。例如,皮层17纹区损伤使病人变盲;即他们不能觉察施于受损视野的信号。但是进一步的分析显示,这些病人自己并不能觉察,但却能检测到信号,即在强迫选择测试中他们能正确地指出信号,即所谓"盲视"现象(见本卷中Weiskrantz著《盲视,残留视觉》。同样,因损伤而不能觉察色差的病人能在强迫选择测试中正确地辨出不同的颜色(Stoerig和Cowey,1989);因损伤而丧失对物体的形状和位置的鉴别力的病人,则依然保留他们手对这些物体的正确的视觉运动引导(Goodale等1990)。皮层内侧额叶的损伤可引起有意识和无意识(或非意识)过程之间一种相似的矛盾情况(例见G. Goldberg等,1981),即病人表现出"假手征象",在这种病例,受影响的臂和手有自发有目的性地探索运动,这种运动并非有意识驱使,也不直接受意识控制。其他各种大脑损伤会产生其他有趣的不同种类的觉察的畸变或是丧失(如A. R. Damasio和其他人所研究的;亦见本卷《面容失认》)。

前述种种神经心理学中的发现表明,皮质区在感觉和判断事件的有意识经验的发展中是必需的,但它们并没有证明这些区域对此功能是充分的,即没有显示意识经验究竟在何处形成或产生的。必要性和充分性之间的这一区别常被忽视,导致关于"意识之所在"的潜在的错误结论;它提出了一个难以用实验来回答的问题。另外,它们本身并不提供参与意识过程的神经元群的生理活动和相互作用的证据。它们确实强调了行为演示不能作为意识经验的有效的主要证据;意识经验需要受试者对觉察的内省报告。

区域的脑血流(rCBF)及代谢

Lassen和Ingvar早在20年前就对区域性脑血流的测量及将其在清醒的人体受试者上与心理功能联系起来的方法作了介绍。之后,由于L. Sokoloff等人引入的正电子断层扫描(PET)技术,以及将此与磁共振成象(MRI)提供的结构图相偶联,在定位能力和定量化方面的技术上得到改进。除了注入一些假定是无害的试剂,这些技术基本上是无创伤的,因而开辟了在清醒和有反应的受试人体上研究大脑活动的一种富有成效的途径。但是,虽然这些方法告诉我们大脑中哪个区域或核团的代谢率发生了变化,它们并不给出关于有关生理动态变化的信息,即信息基本上是地域方面的。和电生理方法不同,变化的定时也仅局限在几秒之内。

在要求受试者进行有意识精神活动的rCBF研究中,主要兴趣在于大脑和意识经验的问题。在一项这样的研究中,受试者被要求在手指实际上不动的情况下想象手指移动的情况;此时在辅助运动区(SMA)出现血流的选择性增加(由Lassen等在1978年首次报道)。这些发现也许与下述问题有关,即有意识的精神活动是否又在何处引发或影响神经过程。rCBF方法有限的时间分辨能力,以及缺乏指示剂显示脑中想象起始的精确时间,从而不可能对此问题作任何回答。已有实验表明,有意识地欲作运动之前与意念过程相关的电生理活动就开始了(Libet等,1983)。

电生理刺激和记录

最近几十年来,众多用颅外(头皮)记录对与事件相关电位(ERP)进行的研究总的来说和意识经验这个主题并不十分有关。这部分是因为相关联的对受试者的心理学测试大多是要求对信号作检测、辨识和反应,这些功能都可能被无意识地执行的(除非要求对觉察作直接的内省性报告)。头皮记录还有ERP神经元的定位不肯定的问题,虽然最近的技术进步已使之得以改进。磁场记录是否比电场记录在定位方面有显著改进尚不知晓。另外,即使适当地包括了有意识报告,要设计能表明相互因果关系的实验还是非常困难的,因为控制大脑神经活动这样一个独立变量的可能性几乎不存在。

颅内电极能大大改善电现象的定位性以及通过电刺激以定量方式操纵对神经元功能的能力。另一方面,有适合对清醒的、有反应的病人进行研究的这种电极的地方也不多,而由于治疗和危险性等因素,所允许的实验过程在种类上也大大受限制。但是,卓有成效的实验途径已找到。刺激能诱发有意识经验,特别是施于大脑感觉系统的刺激。它也能可逆性地干扰或"破坏"正常的脑功能。这后一种可能性能用于对某些大脑区域功能的研究,在这些区域中,刺激本身并不引起任何有意识反应。近年来Ojemann等已成功地将其应用于分析皮层颞区(及其他区域)的语言功能。

关于有意识/无意识大脑功能的"定时"理论

Libet等曾发现,为了诱发有意识经验(不管是感觉的还是意欲作运动的)需要相当长时程的神经

活动,基于这些证据他们已创立了一种理论来解释大脑是如何区别有意识/无意识精神功能的,并在最近作了检验。这项理论提出,适当的神经活动的时程是实现这种区别的一个控制因素:时程必须超过数值为500ms的最小值,才能实现对一种精神过程的有意识的觉察;而时程明显小于那些最小值的则能(并不觉察)介导无意识的精神功能。曾对此假说进行了特异的实验测试,确定在觉察和没有觉察的情况下对一个感觉信号的检测(Libet 等,1991)。电刺激脉冲加于有反应的人体受试者的躯体感受(腹侧基底)丘脑区。脉冲强度保持在恒定的近阈限的水平,脉冲序列时程在不同的实验中随机变化。在每次测试中,刺激在两个发光信号之一出现期间给予,发光信号按序各亮1s。然后要求受试者指出刺激是在哪个发光信号出现时给的,他们是否有感觉;当正确回答超过50%时,这个强迫选择反应表明了对刺激检测的程度(单凭概率回答正确性为50%)。受试者然后也指出他们在选择性发光期间对任何感觉的觉察水平。结果清晰地表明:(1)当刺激序列时程短至0.1s时明显地能检测,但并不足以察觉他们;(2)对于同样的对大脑皮层的重复输入需要附加的300~400ms的刺激序列才能把一个无觉察的正确的检测(无意识的反应)转化成有觉察的正确控制(有意识的反应)。

"时程"理论和它的实验测试提供了一个例子,说明在这个困难的研究领域中,这种直接相关的问题、假说、实验结果能够富有成效地进行探索。同样这也适用于先前描述的其他研究方向。人们可以希望对这些可能性领域越来越多的认识能扩展对这个最具挑战性的也是最基本的问题的研究:大脑和有意识的精神活动间是如何相互联系的?

参考文献

Goldberg G, Mayer NH, Toglia JU(1981): Medial frontal cortex infarction and the alien hand sign. *Arch Neurol* 38:683-686

Goodale MA, Milner AO, Jakobson LS, Carey DP (1990): Kinematic analysis of limb movements in neuropsychological research: subtle deficits and recovery of function. *Can J Psychol* 44:180-195

Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E(1978): Brain function and blood flow. *Sci Amer* 239:62-71

Libet B(1973): Electrical stimulation of cortex in human subjects and conscious sensory aspects. In: *Handbook of Sensory Physiology*. Vol 2, *Somatosensory System*, Iggo A, ed. Berlin: Springer, pp 743-790

Libet B(1985): Unconscious cercbral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behav Brain Sci* 8:529-566

Libet B(1989): Conscious subjective experience vs. unconscious mental functions: A theory of the cerebral processes involved. In: *Models of Brain Function*. Cotterill RMJ, ed. Cambridge: Cambridge University Press, pp 35-49

Stoerig P, Cowey A(1989): Wavelength sensitivity in blindsight. *Nature* 342:916-918

Weiskrantz L(1986): *Blindsight: A Case Study and Implications*. Oxford: Clarendon Press

Benjamin Libet
梁培基 译 杨雄里 校

聚集蛋白

在神经肌肉接头的骨骼肌纤维表面以蛋白质的聚集体为特征。这些聚集体包括乙酰胆碱受体(AChR)和乙酰胆碱酯酶(AChE),它们对突触传递是必需的。聚集蛋白(agrin)是从海鹞鱼富含突触的电器官基底板提取的一种蛋白质,它能诱导培养的肌小管形成AChR、AChE及其他突触后的蛋白质聚集体。几方面证据导致这样一个假设:胚胎期或成年脊椎动物中的聚集蛋白是在中枢神经系统运动神经元的胞体中合成,然后通过轴突向肌肉运输,在轴突末梢释放入突触间隙,并在此与肌纤维基底板组分及肌纤维质膜上的聚集蛋白受体结合,触发肌纤维聚集AChR及组成突触后器官的其他蛋白质。聚集蛋白在整个神经系统的许多神经元中都存在,因此它也可能在神经元-神经元突触的突触后器官的形成起作用。

活性

鹞鱼电器官与骨骼肌是同源的,具有丰富的运动神经元支配,它有助于纯化及鉴定胆碱能突触的其他组分,如AChR及AChE。电器官基底板提取物中有活性的聚集蛋白有150 000及95 000两种形式,它们是一大蛋白质分子在提取过程或原位翻译后修饰过程中的水解产物。将它们应用于培养的鸡肌小管时,这两种形式的聚集蛋白都能使肌小管质膜上的AChR聚集体的数量增加3~20倍。聚集蛋

白对肌小管的大小、肌小管表面 AChR 的总数及 AChR 降解的速率几乎没有影响。当应用这种提取物时,AChR 聚集体的活性呈剂量依赖性,并且部分是由于存在于质膜的 AChR 的外移。将聚集蛋白加入培养基后 2h 聚集体数目开始增加,24h 达到高峰。聚集蛋白也能引起鸡肌小管形成 AChE(膜及胶原蛋白的形式)、丁酰胆碱酯酶、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan)及43 000 AChR 相关蛋白的聚集体,它们都聚集在鸡神经肌接头的突触后器官。每一类聚集的时程都类似于 AChR 聚集体,并且这些聚集体有同扩散的趋势。

支持聚集蛋白假说的证据

聚集蛋白是在运动神经元胞体中合成 脊髓富含运动神经元组分的提取物中富含一种能诱导培养的肌小管聚集 AChR 及 AChE 的蛋白质,后者能与抗聚集蛋白的抗体发生免疫沉淀反应。抗聚集蛋白家族成员的单抗(mAbs)能使运动神经元的高尔基体染色。PCR 实验也证明脊髓中富含运动神经元的组分也富含编码聚集蛋白的转录产物,原位杂交中使用聚集蛋白 mRNA 探针能明显标记运动神经元。

聚集蛋白沿着运动神经元轴突向肌肉运输 如果结扎神经,抗聚集蛋白单抗所染色的物质只积聚在结扎处的胞体侧。结扎处胞体侧的提取物中富含能诱导培养的肌小管形成 AChR 聚集体的蛋白质,并且后者与抗聚集蛋白的单抗发生免疫沉淀反应。

神经肌肉接头处的聚集蛋白被运动神经元轴突末梢释放并激发肌纤维聚集 AChR 阻断鸡而不是鼠聚集蛋白活性的抗血清能抑制鸡运动神经元-肌小管共同培养系统中运动神经元诱导的神经肌接头处 AChR 的聚集,但这种抑制现象不发生在鼠运动神经元-鸡肌小管的共同培养系统中。

聚集蛋白在神经肌肉接头的突触间隙中与基底板结合 如果成年的肌肉受损而导致除肌肉纤维基底板鞘外所有肌纤维及轴突末梢的变性及被吞噬,长入原肌纤维鞘中的新肌纤维能在鞘表面原突触的位置聚集 AChR 及 AChE,甚至不需要神经支配。而且,聚集蛋白抗体能使突触的基底板染色并且在轴突及肌纤维变性后这种抗原蛋白质仍能在突触的基底板聚集保留几星期。

结构

从鹞鱼、鸡、鼠的基因文库中已经分离出聚集蛋白的 cDNA。因为仅鹞鱼的聚集蛋白被纯化,所以鹞鱼的 cDNA 首先被克隆。Northern blot 分析及序列测定表明鹞鱼 cDNA 仅编码聚集蛋白蛋白质羧基端部分。此后,鹞鱼的 cDNA 又被用来分离同源的鸡及鼠文库中的 cDNA。这些 cDNA 同样只编码它们相应的聚集蛋白蛋白质羧基端部分,但鸡和鼠的聚集蛋白蛋白质全长序列已通过从引物延长的文库中重叠 cDNA 技术也得到了。

由鸡与鼠全长 cDNA 编码的蛋白质约有 1 900 个氨基酸残基,相对分子质量大约在200 000,它们的 mRNA 约为 8kb。在鹞鱼组织中,用 Northern blot 法已测到两种约为 7.5kb 及 9kb 的 mRNA,这两种 mRNA 的大小不同可能是由于非翻译区 5′和(或)3′的变异所致。如表 1 所示,聚集蛋白有许多与其他细胞外蛋白质类似的结构域。不同结构域的性质、数目及极性分布与聚集蛋白有多种功能的想法一致,例如与多种蛋白质相互作用。

鹞鱼聚集蛋白及其 cDNA 研究表明它的蛋白质全长中羧基端部分足以在培养的肌小管表面聚集 AChR、AChE 及其他突触后蛋白。聚集蛋白的几个异构体是来自经过不同的剪接的蛋白质羧基端编码区前体 mRNA。这种剪接发生在两个部位,称为 A、B(图 1)。在 A 点可以有一 4 个氨基酸的插入子,在 B 点可以插入 8、11 或 19(11+8)个氨基酸。鸡及鼠聚集蛋白 cDNA 表达研究结果表明与以下结论一致:即只有同时在 A、B 两点有插入子的异构体才能激活培养的鸡肌小管上 AChR 和 AChE 的聚集。A 点有 4 个氨基酸插入子而在 B 点无插入子的鼠异构体只在大鼠和小鼠的肌小管培养液中有某些激发 AChR 聚集的活性,而远远低于在 A、B 两点同时有插入子的异构体的活性。因此,A、B 位置插入子的存在与否对聚集蛋白作为一种 AChR/AChE 聚集蛋白的功能有重要影响。

分布

PCR 及原位杂交实验提供了强有力的证据证明运动神经元能合成同时有 A、B 插入子的聚集蛋白异构体。从胚胎第 5 和第 6 天的脊髓分离出来的细胞能在甲泛影酰胺(metrizamide)梯度或与运动神经元特异性抗体振荡后分成两部分:一部分富含运动神经元,另一部分富含其他细胞包括非运动神经元。PCR 显示无论哪种分离方法,富含运动神经元的组分含有丰富的编码 B 位有 19 或 11 个氨基酸插入子的聚集蛋白转录产物(B_{19}与 B_{11}插入子),编码含有 B_{19}插入子异构体的 mRNA 含量要比编码含有 B_{11}插入子的 mRNA 高得多。原位杂交证实了胚胎 5~6 天鸡的脊髓运动柱(此区含有运动神经元)中编码 B_{19}及 B_{11}异构体转录产物的存在,其中编码 B_{19}的转录产物在此区含量更丰富,浓度更高。原位杂

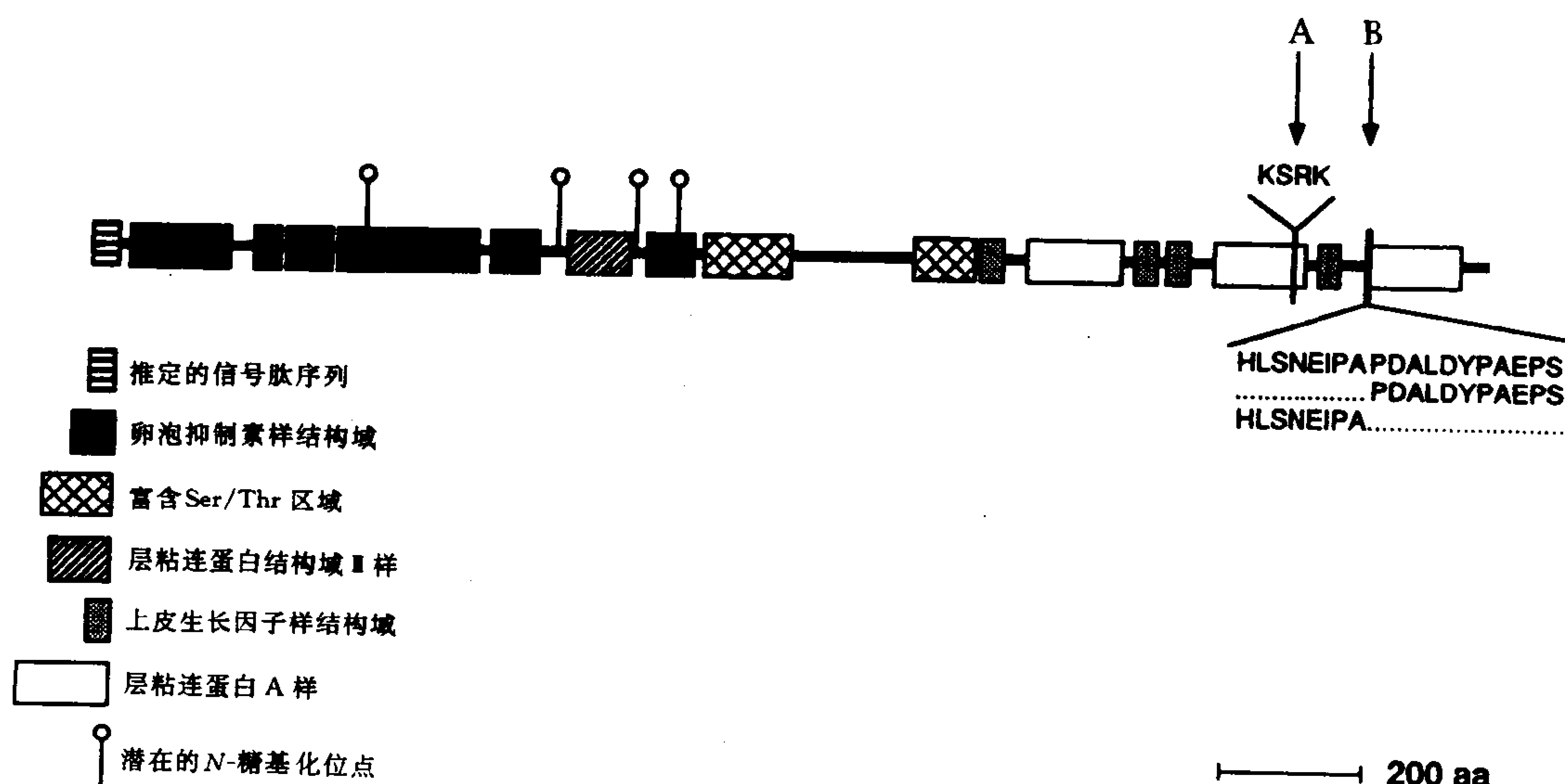


图1　鸡聚集蛋白结构图。

交也首次显示有些运动神经元含有 B_8 异构体,但它的转录产物相对 B_{19} 及 B_{11} 而言在胚胎后期才能达到被检测出的水平。现在还不能确定是否是不同的聚集蛋白异构体存在于相同或不同的运动神经元中。鸡胚胎5～6天的脊髓及脑PCR实验显示在鸡的中枢神经系统中,所有编码B插入子的聚集蛋白转录产物同时编码A插入子。A、B插入子对于聚集蛋白的活性是必需的,含有A、B两个插入子的聚集蛋白存在于胚胎5～6天的鸡脊髓运动神经元,此发现与聚集蛋白的假说一致:正是在这个时候,运动神经元开始形成神经肌肉接头并诱导肌小管聚集AChR及其他突触后蛋白质。

PCR实验表明,胚胎期鼠与胚胎期鸡一样,脊髓的运动神经元包含同时具有A、B插入子编码聚集蛋白异构体的转录产物,其中编码 B_{19} 插入子的转录产物比编码 B_{11} 或 B_8 插入子的含量丰富。鳐鱼电叶上的运动神经元,它给电器官提供神经元的聚集蛋白,从电器官获得的活性聚集蛋白已被纯化,同样也含有具有A、B插入子编码聚集蛋白异构体的转录产物,虽然不是全部,但大多数编码的是 B_8 插入子。

聚集蛋白的免疫活性存在于一些非神经组织中的基底板,表明聚集蛋白并非神经系统专有。一些非神经元的鸡组织包括胚胎期的肌肉、心脏、肺、肾和肝等已通过PCR技术确定它们所含的异构体。这些组织中所发现的聚集蛋白转录产物仅仅是缺乏B插入子编码的聚集蛋白异构体。这些发现说明含有B插入子,能诱导培养的鸡肌小管AChR集聚高活性的聚集蛋白只能在神经系统合成。

胚胎及成年的整个中枢及外周神经系统均呈聚集蛋白抗体染色。染色最深的结构是中枢神经系统中毛细血管内皮细胞基底板鞘及外周神经系统中许旺细胞基底板鞘。外周及中枢神经系统组织切片的原位杂交显示神经元而不是运动神经元含有聚集蛋白的转录产物。至少,神经系统的一些非神经细胞是如此。从鸡胚胎期脑的不同区域,包括神经元和非神经元(内皮细胞、神经胶质细胞或许旺细胞)抽提的mRNA进行PCR,显示这些区域有含与不含B插入子的聚集蛋白异构体。另一方面,神经系统中含有神经胶质及内皮细胞而不含神经元的区域只有缺乏B插入子的异构体。综合这些发现表明神经元而不是运动神经元能合成含有B插入子的聚集蛋白异构体,多数情况下神经系统的非神经细胞表达缺乏B插入子的聚集蛋白异构体,神经元而不是运动神经元表达含有B插入子的聚集蛋白异构体。同时观察到,至少在鸡所有含B插入子的聚集蛋白异构体含有A插入子,A、B插入子对AChR聚集活性是必需的。这些发现都支持这样假说:正如它在神经肌接头中所起的作用一样,聚集蛋白在整个神经系统中神经元-神经元突触中指导突触后蛋白质聚集体的形成。

参考文献

Ferns M, Hall ZW(1992): How many agrins does it take to make a synapse? *Cell* 70:1－3

McMahan, UJ (1990): The agrin hypothesis. *Cold Spring Harbor Symp. Quant*. Biol. 50:407 - 418

McMahan UJ, Horton SE, Werle MJ, Honig LS, Kröger S, Ruegg MA, and Escher G(1992): Agrin isoforms and their role in synaptogenesis. *Curr Op Cell Biol* 4:896 - 874

Rupp F, Ozcelik T, Linial M, Peterson K, Francke U, Scheller R(1992): Structure and chromosomal localization of the mammalian agrin gene. *J Neurosci* 9: 3535 - 3544

Uel Jackson McMahan
陈哲宇 译 路长林 校

精神性意象

精神性意象是大脑的一些状态，这些状态在没有适宜感觉输入的情况下由感知的经验所产生；例如，有人“通过心灵的眼睛看见”或“通过心灵的耳朵听见”。关于精神性意象的研究在过去的5年中已有进展，使我们对此现象的关键方面及其神经机制的理解有所增加。这方面的研究主要着重于意象的三个方面：即意象产生、意象内省及意象转换。

意象的产生

精神性意象是一种瞬间现象，仅在特定的情况下才出现。形成意象的必要信息储存在长期记忆中，而意象产生过程则利用这些信息来产生意象本身。最近进行的关于意象产生的研究围绕着最初由Martha Farah所提出的观点，即这一过程有赖于大脑左半球的后部。通过对一个左后区损伤病人(R.M.)的意象产生能力的测试，Farah和她的合作者们对这一假说提供了进一步的支持。R.M.被要求对两种陈述作评价，一种陈述业已表明需要意象(如“柚子比橙大”)，而另一种陈述则不需要意象(如“美国政府在三权鼎立系统下工作”)。R.M.对意象性句子作评价比对非意象性句子作评价更为困难。同时他在两个非言词性意象作业(涂色和画图作业)中表现不佳，这便排除了他的困难是和语言有关的可能。Farah和她的同事认为，R.M.将分开存贮部分组装起来的意象产生过程有缺陷；根据Kosslyn和他的同事的意见，这个过程的某种形式可以侧化至左半球。

Georg Goldenberg和他的合作者用SPECT大脑成象技术显示，左枕叶在意象形成过程是活动的。在围绕这个主题的随后的工作中，这些研究者们研究了左半球后部或右半球后部损伤的病人和正常人。在两种情况下(一种是用以前已有形象的物体的图片，一种没有这些图片)，受试者被要求评估低意象性陈述或高意象性(与形状或颜色有关)的陈述。结果是混杂的：和其他两组受试者相比，左半球损伤的病人在评估高意象性陈述时，出错更多；但即使有图片，他们也并不做得更好——如果缺陷是由于形象(而不是解释)意象能力受损所致，这是应该预料到的。正常对照者和右半球受损的病人在有图片显示时，做得好一些。

Michael Corballis和Justine Sergent在一个裂脑病人L.B.的孤立的大脑半球上对意象的产生进行了测试。在第一个意象产生作业中，在左或右半视野内向L.B.显示大写字母一个短时间(图象因此相应地仅分别为右或左半球看到)，要求他决定相应的小写字母是“矮”或是“高”。在第二个意象产生作业中，在左或右半视野中向L.B.显示数字钟的时间，要求他决定模拟钟上指针的夹角在那个特定的白天时间是大于还是小于90°。

在这两个意象产生作业中，当刺激出现在左半球时，L.B.的错误明显地减少，但当刺激出现在右半球时，反应明显地快。这样的速度-准确性之间的不可兼得性使人们很难对结果作解释：一个半球出错更多也许是因为它的反应太快，未及准备。

在后来的一项研究中，Sergent让正常受试者来作字母高度作业，发现他们在线索最初呈现在右半球时反应更快；在这些结果中不存在速度-准确性之间的不可兼得。这一发现和Farah所报道的相矛盾。Sergent随后综述了这些在有意象产生缺陷的大脑损伤病人的研究实例，并得出结论：支持左半球为产生意象之所在的证据并不令人信服。

Kosslyn提供的两个证据表明，两个半球都能产生视觉的精神性意象，但方式各不相同。左半球通过对各部分的空间关系(如“与…有关”或“在…其上”)作精神性描述，将它们组装起来，右半球则以坐标来标定位置从而将各部分组合起来。这些发现和其他研究者的工作同样地没能发现(像Farah早期报道的)左半球在意象产生时有选择性诱发电位，仅是找到证据表明两个半球都能产生意象。

总结起来，形成视觉精神性意象的方式似乎不止一种，大脑半球采用不同的方式，其相对效率也可不同。

意象内省

意象是有用的,部分是因为意象模式可以被“内省”,使人可以“感知”以前未考虑过的一个物体或景观的特征。Kosslyn 和他的合作者用 PET 扫描提供证据表明初级视皮层(17 区,位于枕叶中部)在意象形成时被激活。这一区域在一个意象作业时比在相应的感知作业时更强有力地被激活,这可能意味着对某个图形形成意象比感知它需要更多的努力。因此,已形成意象的模式能为高级过程所处理并不令人吃惊,正是这些过程使人能在进行感知时对物体进行内省。

Debora Chambers 和 Daniel Reisberg 在 1985 年报道,受试者不能将经典的两可图案,如 Necker 立方体、鸭/兔图以及 Schroeder 楼梯等的精神意象“翻转”过来。这个发现提示,意象是解释,它们不能被重组织。

但是,在这项研究中用作刺激的图形是比较复杂的,受试者的困难可能反映了保持意象的不能而非重组图形的不能。如果精神意象中的物体能被重组,那么意象就不可能只是解释——它们一定包括和感知表达所包含的同种几何信息。

Ronald Finke, Steven Pinker 和 Martha Farah 要求受试者把熟悉的图形的精神意象并列或叠置起来,并把眼睛闭上描述其结果,然后画出它们的意象。例如,受试者被要求想象一个大写的 D 的意象,在脑中将其逆时针旋转 90°,然后将一个大写的 J 放置于其下。受试者能辨认其结果(像一把伞),这显然需要对意象重作解释。这些作者因此得出结论,这可能是对两可图形的新的解释,而这些解释并非仅仅是猜测的结果。

意象转换

意象模式可以多种方式进行转换、旋转、扩展、截短等等。Michael Corbalis 和 Justine Sergent 测试了一个裂脑病人 L.B.,以研究大脑半球中精神意象的旋转。把旋转角度不同的单一字母呈示给 L.B.,要求他在脑中将每一个旋转至直立位置,并决定它是“正常的”还是“镜象的”。当旋转的字母呈现于右半球时,L.B. 反应比呈现于左半球时更快更准确。但是,在最后三次,L.B. 能在意念中把呈现于左半球的刺激加以旋转——但当刺激呈现于右半球时,他的反应更慢而且错误更多。因此,我们再次发现,意象形成并非侧化于一侧或另一侧大脑半球。

Daniel Voyer 和 Philip Bryden 最近指出,文献中涉及与意象旋转在脑中定位的不一致性可能由于方法学上的原因。他们对大脑意念旋转侧化随受试者空间能力的高下而异的预示进行了测试。向受试者呈示两幅旋转角度不同的图形要求他们决定这两幅图形是“相同”或是“不同的”。男性显示出右半球的明显优势,而女性则显示出左半球的微弱优势。进而,空间能力较低的受试者显示右半球优势,空间能力居中者并不显示出任何半球优势,而有较强空间能力者则显示出左半球优势。因此,不同的受试者在意象转换上所采用的侧化过程可能不同。

归结起来,最近关于意象的工作强化了以下推论,意象并非单一的现象而是由一组不同过程所完成的。另外,这些过程似乎是在大脑的不同部位完成的,它们在不同的人之间功效不同,而且有多种过程(每一种相应于一种不同的方法或策略)使人能完成任何指定的意象作业。

参考文献

Farah MJ (1988): Is visual imagery really visual? Overlooked evidence from neuropsychology. *Psychol Rev* 95:307–317

Hampson PJ, Marks DF, Richardson JTE(1990): *Imagery: Current Developments*. London: Routledge

Kosslyn SM, Shin LM(1992): Visual mental images in the brain: Current issues. In: MJ Farah. G Ratcliff, eds. *The Neural Bases of Mental Imagery*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum

Logie RH, Denis M(1991): *Mental Images in Human Cognition*. Amsterdam: North Holland

Stephen M. Kosslyn , Lisa M. Shin
梁培基　译　杨雄里　校

橄榄桥脑小脑萎缩

橄榄桥脑小脑萎缩(OPCA)是一种原因不明的,以下橄榄核、脑桥、小脑神经元变性为特征的慢性进行性神经系统疾病。该病有家族性及散发性两大类。散发病例的原因不明,家族性遗传的方式通常为常染色体显性遗传,但也有一部分为常染色体隐性遗传。显性遗传的 OPCA 患者位点在第六对染色体上。起病年龄差异很大,但大多在中年起病,最初出现步态不稳,紧接着是双下肢动作不协调、构音障碍和双上肢的不协调。神经系统检查常发现辨距不良、言语共济失调、肢体运动和步态的共济失调。除小脑功能障碍外,许多患者尚累及皮层延髓束和皮层脊髓束,出现言语强直、反射亢进和伸性跖反

射。OPCA 患者可出现痴呆,但不常见。

OPCA 的神经病理改变

典型的 OPCA 病例尸检发现,脑桥腹侧、下橄榄核、小脑中脚和小脑皮层明显萎缩。脑桥和下橄榄核神经元缺失,相应的脑桥小脑纤维和橄榄小脑纤维亦为缺失,浦肯野细胞明显减少但未完全消失,颗粒细胞也减少。高尔基细胞可能不受影响,蓝细胞、齿状核细胞亦相对保持完好。脊髓长束常受累,纹状体、黑质神经元变性,OPCA 时迈内特基底部神经元丢失亦常发生。

表 1

原发性小脑变性	橄榄桥脑小脑萎缩
	小脑皮质萎缩
	橄榄小脑萎缩
	Machado-Joseph 病
继发性小脑变性	肿瘤的远隔影响
	酒精性小脑变性
	药物相关的小脑变性

成人起病的小脑变性的分类

很多学者尝试对中年起病的小脑变性进行分类,但由于未能很好说明病人临床表现的多样性和小脑、脑干神经变性之间病理改变的差别,很多都未成功。表 1 是一种小脑变性的分类。原发性小脑变性是指原因不明的小脑变性。橄榄桥脑小脑萎缩包括一组病理变化影响桥脑、小脑、下橄榄核的病例。小脑皮层萎缩通常是散发性病变,涉及小脑皮层而不累及脑干,病情进展较 OPCA 慢。橄榄小脑萎缩是一种相当少见的遗传变性病,累及下橄榄核和小脑但不影响桥脑。Machado-Joseph 病是一种常染色体显性遗传,累及小脑、基底节和皮层脊髓束的遗传变性病。继发性小脑变性是那些由免疫障碍(肿瘤远隔影响)或中毒(酒精性小脑变性、苯妥因钠诱发的小脑变性)作为病原因素的小脑变性。

多系统萎缩(MSA)

某些病例中 OPCA 是作为全身性多系统萎缩的部分表现。MSA 定义是成人起病的散发性神经系统变性病,临床上以锥体外系、小脑和自主神经系统症状和体征的任何组合为特征。MSA 的神经病理特点包括黑质纹状体变性(SND)、Shy-Drager 综合征(SDS)、OPCA 及进行性自主神经功能衰竭(PAF)相关的中枢自主神经系统变性的病理变化。这些神经病理改变包括壳核、黑质、蓝斑、下橄榄核、脑桥核、小脑浦肯野细胞、迷走背核、脊髓中间外侧柱、Onuf 核、前庭核和锥体束的神经元缺失或神经胶质增生。可能受影响的其他中枢神经系统结构有大脑皮层、尾核、苍白球、下丘脑核、红核、齿状核、前角细胞、交感神经核和视神经。神经病理改变在 SND 中主要累及基底节,在 OPCA 中主要影响下橄榄核、脑桥和小脑,在 PAF 和 SDS 中主要影响基底节、脑干、小脑和脊髓。在某些患者中,MSA 以小脑变性和锥外系受累为初始症状,随疾病发展才出现自主神经功能衰竭,在另一些患者中如那些对左旋多巴不起反应或反应很差的帕金森病患者,病程后期可出现自主神经功能衰竭和小脑变性。

OPCA 的正电子发射断层扫描研究

以放射性氟 18 标记的脱氧葡萄糖和正电子发射断层扫描技术研究脑代谢证实,OPCA 患者的小脑和脑干代谢很低。低代谢的程度与解剖影象研究中发现的这些结构萎缩的程度以及临床神经疾患的严重程度直接相关。OPCA 患者大脑皮层、丘脑和基底节的脑代谢率在正常范围。MSA 患者小脑和脑干的代谢率明显降低,且大脑皮层、丘脑、基底节的代谢亦降低。

OPCA 的神经递质异常

OPCA 尸检脑组织的神经化学研究发现,患者的神经递质水平和神经递质受体密度异常。目前已有许多关于显性遗传 OPCA 病人小脑组织的生化研究。有一组病例发现小脑皮层的谷氨酸、天冬氨酸和 GABA 水平下降,齿状核的 GABA 水平下降而小脑皮层的氨基乙磺酸含量上升。第二组病例显示小脑皮层谷氨酸、天冬氨酸、GABA 水平下降、齿状核 GABA 水平下降,但小脑皮层氨基乙磺酸含量正常。第三组发现小脑皮层谷氨酸、天冬氨酸、GABA 水平正常,但齿状核 GABA 水平下降。第四组显示小脑皮层谷氨酸、天冬氨酸、GABA 水平下降,齿状核 GABA 水平亦下降,但脑的其他部分主要是大脑皮层和纹状体的谷氨酸水平也下降。

以上四组可能并不代表 OPCA 明确的生化亚型,仅表示 OPCA 不同病例中特殊类型神经元变性程度的差异。有关 OPCA 神经递质和神经元密度相关性的研究支持这一观点。这些研究发现不同患者小脑皮层谷氨酸和天冬氨酸的浓度相差很大。小脑前蚓部谷氨酸的浓度与该处颗粒细胞密度有关,而前蚓部天冬氨酸浓度与下橄榄核神经元的密度有关。齿状核 GABA 的浓度在所有 OPCA 病例中均下降,且与浦肯野细胞缺失的程度有关。

OPCA 的神经递质受体异常

尸检研究OPCA患者小脑GABA/苯二氮䓬类受体结合的报道很少,结果也各不相同。有研究发现小脑皮层GABA结合增加,另一研究则发现结合减少。亦有研究发现小脑皮层苯二氮䓬类结合数正常或升高,另一研究发现苯二氮䓬类结合减少。在使用正电子发射断层扫描和配体[11]Cflumazenil技术对OPCA进行初步研究中发现小脑苯二氮䓬类结合在正常范围或降低。

OPCA其他的神经化学异常

有报道认为常染色体隐性遗传和常染色体显性遗传的OPCA患者成纤维细胞和白细胞中的谷氨酸脱氢酶(GDH)活性降低,但在尸检组织中并未发现GDH活性异常。在OPCA病人尸检组织中发现的其他神经化学异常包括,小脑皮层去甲肾上腺素水平降低、大脑皮层海马乙酰胆碱水平降低,以及小脑皮层、齿状核、橄榄核免疫反应性促甲状腺释放激素浓度改变。

OPCA治疗

对于OPCA的症状及控制疾病进展方面至今无满意有效的治疗方法。弹力袜及醋酸氟可的松对MSA的因自主神经衰竭所致的体位性低血压可能有效。晚上使用小剂量氯硝安定可减轻少数OPCA患者的小脑症状。

参考文献

Duvoisin RC, Plaitakis A, eds (1984): Advances in Neurology. Vol 41, *The Olivopontocerebellar Atrophies*. New York: Raven Gilman S. Bloedel J, Lechtenberg R (1981): *Disorders of the Cerebellum*. Philadelphia: FA Davis

Gilman S, Markel DS. Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Gebarski SS. Hichwa RD (1988): Cerebellar and brainstem hypometabolism in olivopontocerebellar atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 23:223-230

Harding AE(1984): *The Hereditary Ataxias and Related Disorders*. New York: Churchill Livingstone

Sid Gilman

卢家红 译 蒋雨平 校

震颤

震颤是一种近似节律性和煽扇样的不自主运动。根据其发生情况,震颤有下列分类:静止性震颤(rest tremor)指有病的肢体部位处于放松静息时发生的震颤。最明显的例子是帕金森病的手部搓丸样震颤。位置性震颤(postural tremor)指维持固定的姿势过程中发生的震颤,譬如对抗重力的双上肢水平伸直时发生的震颤。动作性震颤(kinetic tremor)指发生于主动运动过程中的震颤。当肢体接近目标时,动作性震颤常常增强,一旦动作性震颤于运动终末增强,此时称为意向性震颤(intention tremor)。特殊工作或职业性震颤指震颤发生于一种特殊的行为动作,如书写时的震颤称为原发性书写性震颤;站立时的震颤称为直立性震颤。静态性(static tremor)和活动性(action tremor)震颤这两个术语的含义含糊不清。静态性震颤指在没有进行随意运动时出现的震颤,因而包括静止性震颤和位置性震颤。活动性震颤指在肌肉随意收缩过程中发生的震颤,因而包括各种类型的位置性震颤和动作性震颤。

生理性震颤在每个人身上都会出现,但肉眼难以察觉,只有在很精细的动作过程中才表现出来。生理性震颤由两种不同的颤动成分组成,分别为力反射性成分和8~12Hz的频率成分。这两种颤动常渗入在肌肉用力和肢体移动时伴发的不规则抖动之中。这些不规则抖动的频率为0~15Hz,其产生是由于促发了接近这个频率阈值的运动单元。骨骼肌的易渗入性减小了3~5Hz以上不规则抖动的振幅。

力反射性成分是生理性震颤的两种最具特征性颤动中的较主要成分,而且由肢体或有病部分躯体的惯性、惰性和弹性造成的。躯体大多数部位的力学特点是对搏动性干扰反应表现出颤动减弱。这些力反射性颤动的频率主要取决于受累躯体部位的惯性和僵硬程度。因此,正常肘部震颤的频率为3~5Hz,腕部震颤的频率为8~12Hz,掌指关节震颤的频率为17~30Hz,眼球震颤的频率为35~40Hz。运动单位轻度抽搐引起的无节律抖动是在主动运动和维持固定姿势时持续施加在肢体上的主要力量。心脏收缩期射血成为躯体颤动的另一个动力,这可认为是静息时出现生理性震颤的原因,但只能解释部分的生理体位性震颤和生理动作性震颤。尽管本

体感受器(如肌梭)可对这些被动的机械颤动产生反应,但通常这种反应太微弱,不能导致运动神经元产生震颤频率。在疲劳、焦虑和对一些药物有反应时,颤动引起的牵张反射反应增强,导致运动单元活动的调幅和所谓增强了的生理性震颤。牵张反射的介入可增强或抑制这种生理性震颤,增强还是抑制取决于反射弧的动力学和肢体的机械性。

与力反射性震颤相反,即使在8～12Hz颤动比力反射性颤动微弱得多的情况下,由于运动单位活性的调节,8～12Hz的生理性震颤是恒定不变的。不管他们释放的平均频率是多少,参与的运动单位总造成8～12Hz频率。通过对震颤频率的惯性负荷和弹性负荷效应检查很容易鉴别8～12Hz震颤和力反射性颤动。惯性负荷或弹性负荷加到肢体上,8～12Hz震颤的频率几乎不存在变化。相反,力反射性颤动的频率与惯性负荷的平方根成反比,与所增加的僵直度的平方根成正比。同样,8～12Hz震颤可能来自于中枢神经系统内某一个颤动神经元网络。部分正常成人中可见明显的8～12Hz震颤。所以,运动单位的发放或同步化在通常情况下不是大部分正常人肌肉收缩的引人注目的征象,相反的,引人注目的大量运动单位发放具有各种类型病理性震颤的特点。

事实上人们对所有病理性震颤的潜在病理生理学知之甚少。一般认为,震颤来源于具有固有节律性的神经元(起搏神经元),或者来源于神经元网络中神经元之间的相互作用。这两种神经元性颤动的机制并不互相排斥。感觉运动皮层、丘脑、下橄榄核和脊髓中的神经元网络只是生理性神经元性颤动众多已知来源中的一小部分,这部分如果出现病理性改变,即产生不正常的震颤。这些特殊来源的颤动具有网络的特征,它促进颤动并含有膜性神经元,这种神经元利用钙依赖性钾介入的膜超极化和钙低阈值峰,通过抑制反跳性兴奋产生颤动。病理性震颤可能通过颤动源的运动通路的发放增多,或颤动源内颤动力量增强而造成,或者由这两种因素合并造成。γ-氨基丁酸、乙酰胆碱、炔诺酮、谷氨酸(NMDA受体),可能还有其他神经递质均可能调节颤动的这些来源。上述递质或其他神经递质中的变化均可造成在神经元网络中颤动增强,或造成整个运动系统发放增强。目前进行的有关生理性神经元颤动源的位置和机制的研究对病理性震颤的了解至关重要。

病理性震颤最常见形式是特发性震颤。特发性震颤可在任何年龄发病,但最常见于老年人,40岁以上人群中至少有0.4%流行率。近半数病例是显性遗传。特发性震颤最容易影响双手,但也可累及头部、声音、面部、躯干和下肢。特发性震颤表现为一种4～12Hz节律性的运动单元冲动发放,这种发放使受累躯体部位颤动。力负荷对特发性震颤的频率影响很小。特发性震颤的频率与震颤幅度呈反对数关系,以致于轻度的特发性震颤与8～12Hz生理性震颤性质上类似。因此,这两种震颤可能有一个共同的起源。特发性震颤是一种伴有多种运动成分的位置性震颤,只有最严重的病例才可见到静息时的震颤,这种震颤有别于帕金森病的复杂的搓丸样手部震颤。大多数特发性震颤患者无其他异常的神经体征。不过,在帕金森病和肌张力不全等其他许多神经科疾病中,可见到类似特发性震颤。由于特发性震颤不具有独特的诊断学征象,特发性震颤与其他疾病中出现的相似震颤之间的界限尚不清楚。乙醇、扑米酮、β-肾上腺能阻滞剂、丘脑腹侧中间部或附近的丘脑切开术可抑制特发性震颤。本病颤动来源不明,一般认为起源于下橄榄。丘脑和运动系统的其他部位可成继发性发散源,这就可解释为什么众多运动系统区域的毁损可以抑制特发性震颤。

人们对静止性震颤最为了解,它是帕金森病最特征性的表现。帕金森病静止性震颤常见于单手或双手,但也可见于双脚。累及手的手指呈现复杂的动作,似乎在手中搓动小丸或者别的小物体,因而被称为"搓丸样震颤"。这些3～5Hz的节律性手指动作与节律性腕部屈伸以及前臂旋前旋后的动作产生叠加。严重的静止性震颤可出现在维持某一姿势和做某一动作时。肌肉的自主收缩能典型地抑制帕金森病静止性震颤。虽然帕金森病主要的病理变化是黑质中多巴胺能细胞的缺失,但长期以来,人们一直怀疑丘脑腹外侧区是该病震颤的起源部位。黑质纹状体多巴胺能冲动的输入减少可能解除了苍白球内侧区的抑制,结果导致到丘脑腹外侧区GABA能输入冲动的增加,从而可能增强了丘脑神经元的颤动性。左旋多巴、多巴胺能激动剂、抗胆碱能药物和丘脑腹侧中线或附近的丘脑切开术可抑制帕金森病震颤。

小脑齿状核和中间帆核群的破坏可产生上肢明显的3～5Hz动作性震颤。随着肢体惯性和僵硬程度的变化,小脑性震颤也可产生一定的变化。对实验性灵长类动物的研究发现颤动可起自运动皮层,体感皮层,中间帆核群和体感传入纤维。因此小脑性震颤是损害连接大脑皮层和连接小脑感觉运动皮层反馈环路的一种异常颤动,这些颤动环路的潜在复杂性可能是大多数患者治疗无效的主要原因。

因为临床范围广泛和震颤病理生理的复杂性,

许多其他少见震颤类型值得一提。红核性或中脑性震颤是一种少见的出现于上肢的2～5Hz的震颤，这种震颤由静止性震颤、位置性震颤和动作性震颤三种成分混杂在一起，因红核和附近的小脑丘脑神经纤维束、黑质纹状体神经纤维束的破坏而引发。周围神经病偶尔可造成一种异常的力反射性震颤。特种职业性震颤(如原发性书写性震颤)在某些患者中可能是一种特发性震颤的变异型；在另一部分病人中可以是局限性肌张力不全的一种症状。最后，很多药物引起帕金森病样的静止性震颤(神经安定药物)、位置性震颤(β-肾上腺能激动剂、丙戊酸、甲状腺素、甲基黄嘌呤)、动作性震颤(锂盐)，以及上述震颤的合并型(锂盐、乙氨碘呋酮、丙戊酸)。

总之，运动系统包含中枢性和周围性反馈环路、颤动性神经元网络和无阻尼的体内机制。各种颤动源的复杂整合使得辨明震颤的主要来源相当困难。可以说，目前没有一种震颤类型是彻底了解清楚的。这种看似简单的不自主运动显然是一个诱人深思的谜，其中蕴含着探索整个运动控制领域的线索。

参考文献

Elble RJ, Koller WC(1990): *Tremor*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press

Lhnas R(1984): Rebound excitation as the physiological basis for tremor: A biophysical study of the oxcillating properties of mammalian central neurons. In: *Movement Disorders: Tremor*. Findley LJ, Capildeo R, eds. London: Macmillan, pp 339 – 351

Paré D, Curro Dossi R, Steriade M(1990): Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: A hypothesis and its implications for treatment. *Neurosci* 35:217 – 226

Stein RB, Lee RG(1981): Tremor and clonus. In: *Handbook of Physiology: The Nervous System, Motor Control*, Brooks V, ed. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 325 – 343

Rodger J. Elble

王 坚 译 蒋雨平 校

凝溶胶蛋白

凝溶胶蛋白

凝溶胶蛋白(Gelsolin)是一个相对分子质量为81 000的肌动蛋白细丝调节蛋白，它在细胞的自主运动过程中对肌动蛋白细丝构筑的调节发挥重要的功能。凝溶胶蛋白首先从兔的巨噬细胞中分离出来，后发现它存在于所有的哺乳动物细胞中。凝溶胶蛋白是一种独特的哺乳动物蛋白质，除了以胞质形式，而且在血浆中也存在由许多细胞特别是肌细胞合成分泌的异构体形式。凝溶胶蛋白在哺乳类成纤维细胞过度表达也证明它可促进易位活动。

体外培养的交感神经元中可以检测到凝溶胶蛋白，在发育的兔脑中，少突胶质细胞内凝溶胶蛋白含量很高，但成年动物中枢神经系统内含量很低。凝溶胶蛋白可能在神经元生长锥的主动生长过程中发挥重要作用。

凝溶胶蛋白与肌动蛋白在细胞自主运动中的作用

细胞的变形运动包括伪足的伸出与缩回，但不包含细胞器透明结构的伸出。细胞器透明结构又称细胞皮层，在细胞自主运动过程中，伪足内含有凝胶或溶胶。肌动蛋白细丝是细胞皮层的原始结构，超微结构分析表明它是一种短支(0.5～1μm)细丝网状结构。肌动蛋白细丝在细胞变形运动中的重要作用经细胞松弛素B的研究已获证明，细胞松弛素B能阻断肌动蛋白单体集合为细丝。细胞松弛素B处理后，细胞的伪足及皱褶不再形成，而且细胞器也不再从细胞皮层排除。神经生长锥的外缘表现为凸起和变皱运动，细胞松弛素B可除去引导层中可着色的肌动蛋白微丝，而且可逆性阻断生长锥的自主运动。

许多与肌动蛋白有相互作用的蛋白质可以调节肌动蛋白细丝的组构，这种蛋白质具有几种功能类型。例如，有的可与肌动蛋白细丝交联，有的可调节它的长度或装配过程。

肌动蛋白是一球形单体蛋白质，装配成双螺旋丝状的结构，其过程特点首先是由2～3个单体相对缓慢地集聚成新生的原丝，然后在细丝延长的过程中更多单体迅速加入。一个肌动蛋白细丝上可以结合肌质球蛋白片段，并呈有极性，具有一个突出端和一个刺端。单体肌动蛋白更易于与刺端结合。凝溶胶蛋白以三种方式与肌动蛋白相互作用：切断初步形成的肌动蛋白细丝；覆盖快速延长端；组装肌动蛋白单体加速肌动蛋白细丝的形成。凝溶胶蛋白切断肌动蛋白细丝不涉及蛋白水解或额外能量，似乎出现在两个阶段：首先是凝溶胶蛋白结合在肌动蛋白细丝的一侧，然后是细丝的纽结及在细丝内凝溶胶蛋白与肌动蛋白的结合取代肌动蛋白之间的接触结合。

μmol/L 量级浓度的 Ca^{2+} 就可以激活凝溶胶蛋白切割或其他功能，而磷酸肌醇（PIP 和 PIP_2）可抑制它与肌动蛋白的全部相互作用。图 1 说明受体激动剂刺激细胞表面受体后如何通过 Ca^{2+} 与磷酸肌醇调节肌动蛋白细丝组装与分解的模型。

细胞运动被认为是细胞质小范围内的这种受时间和空间调控的重复循环过程的结果。其他一些与肌动蛋白相互作用的蛋白质，如肌质蛋白 1 与肌动蛋白单体结合蛋白可能对这一过程起着重要的协同或加强作用。

凝溶胶蛋白在肌动蛋白构筑的调节中的作用成为上述模型的基础。最近由于实验发现小鼠成纤维细胞凝溶胶蛋白过度表达引起易位运动增加，从而进一步确认了这一模型。

凝溶胶蛋白的结构与功能分析

凝溶胶蛋白与两个肌动蛋白高亲和力结合，以及其蛋白质内结合区与活性位点，通过结构功能分析已经确定。

从凝溶胶蛋白 cDNA 推导出的氨基酸序列分析表明，它由 6 个同源重复保守序列（结构域 1 到 6）组成，可能代表一种原始的与肌动蛋白结合序列的特点（图 2）。这 6 种亚单位具有不同活性。具有一半凝溶胶蛋白大小的同源性切割蛋白见于低等生物。一种粘菌（*Dictyostelium discoideum*）中的 severin就是这种半凝溶胶蛋白的例子。肠微绒毛上的绒毛素与凝溶胶蛋白一样，也具有 6 个结构域（模式），但它多一个 C 末端区域，能在低浓度 Ca^{2+} 时使肌动蛋白相互连接成束。

凝溶胶蛋白的 C 端缺失突变成由第一个结构域加 11 个氨基酸组成（总长 135 个氨基酸）的短的片段失去了聚核功能，但仍然存在类似于全长凝溶胶蛋白可受 Ca^{2+} 与 PIP 调节的切割活性。结构域 1 自身不具有切割活性，另外的研究表明，结构域 2 的前 11 个氨基酸残基（KHVVPNEVVVQ）在凝溶胶蛋白与 PIP_2 结合以及在切割时与肌动蛋白细丝的起始相互作用中非常重要。

血浆凝溶胶蛋白

血浆凝溶胶蛋白由许多细胞，特别是肌肉细胞分泌的一种凝溶胶蛋白异构体。两种形式的凝溶胶蛋白是由同一基因编码，但转录起始位点不同，两者结构上的唯一不同是血浆凝溶胶蛋白 N 末端多了 25 个氨基酸残基。

血浆凝溶胶蛋白详细的功能还不清楚，但它可能在组织损伤过程中起清除释放到血流中的肌动蛋白细丝的作用。在油酸诱发的兔肺损伤模型中，在疟疾病人的溶血阶段以及成人呼吸窘迫综合征患者中，他们的血浆凝溶胶蛋白水平均降低。

凝溶胶蛋白：遗传学与芬兰淀粉样变性

凝溶胶蛋白的基因定位于 9 号染色体的长臂 q32-34 区，存在于该基因的 RFIP，经 DNA 标记首次提供了基因链扭曲引起肌张力障碍的证据。但后来的研究排除了凝溶胶蛋白是引发该病的原因。

近两年来，有证据表明造成芬兰型家族性淀粉样变性（FAF）的淀粉样蛋白是许多凝溶胶蛋白分子的片段。FAF 又称为四型家族性淀粉样多神经元病变，是由显性常染色体异常所致，其典型表现为角膜网状营养不良、脑神经病变以及末梢感觉运动神经异常。从这些病人身上纯化到的两种淀粉样蛋白，其组成分别相当于胞质型凝溶胶蛋白 173～225 位和 173～243 位氨基酸残基，只是 178 位的天冬氨酸被天冬酰氨所取代，个中差异是由于患者的凝溶胶蛋白基因发生了点突变（G654→A654），基因分离分析表明这种突变仅仅发生在这种疾病的患者。FAF 患者的淀粉样沉积是否反映了基因突变的凝溶胶蛋白其蛋白水解降解作用的缺乏（类似于其他淀粉样病变），或者反映了凝溶胶蛋白功能活动的改变及其与肌动蛋白相互作用发生了改变，目前还没有答案。在芬兰，这种类型淀粉样神经病相当常见，发病率约1/10 000，但芬兰外其他国家则极少发生，在美国只有几例报道。

通过对一例死于痴呆的 FAF 患者的神经病理学检查发现，脑内除了典型的神经元斑与神经纤维缠绕，还有更常见于帕金森病患者皮层及经典的 lewy 体。这种 Lewy 体与帕金森病患者的 Lewy 体都可以与 FAF 患者淀粉样凝溶胶蛋白亚单位的抗血清发生免疫反应。

参考文献

Cunningham C, Stossel T, Kwiatkowski D(1991): Enhanced motility in NIH3T3 fibroblasts that overexpress gelsolin. *Science* 251: 1233 - 1236

Hartwig J, Kwiatkowski D(1991): Actin-binding proteins. *Curr Opin Cell Biol* 3: 87 - 97

Maury C(1991): Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *J Clin Invest* 87: 1195 - 1199

Stossel T(1989): From signal to pseudopod: How cells control cytoplasmic actin assembly. *J Biol Chem* 264: 18261 - 18264

Way M, Weeds A(1990): Actin-binding proteins. Cytoskeletal ups and downs. *Nature* 344:292 – 294

Bertrand Y. Tuan, David J. Kwiatkowski
孙学军 译 路长林 校

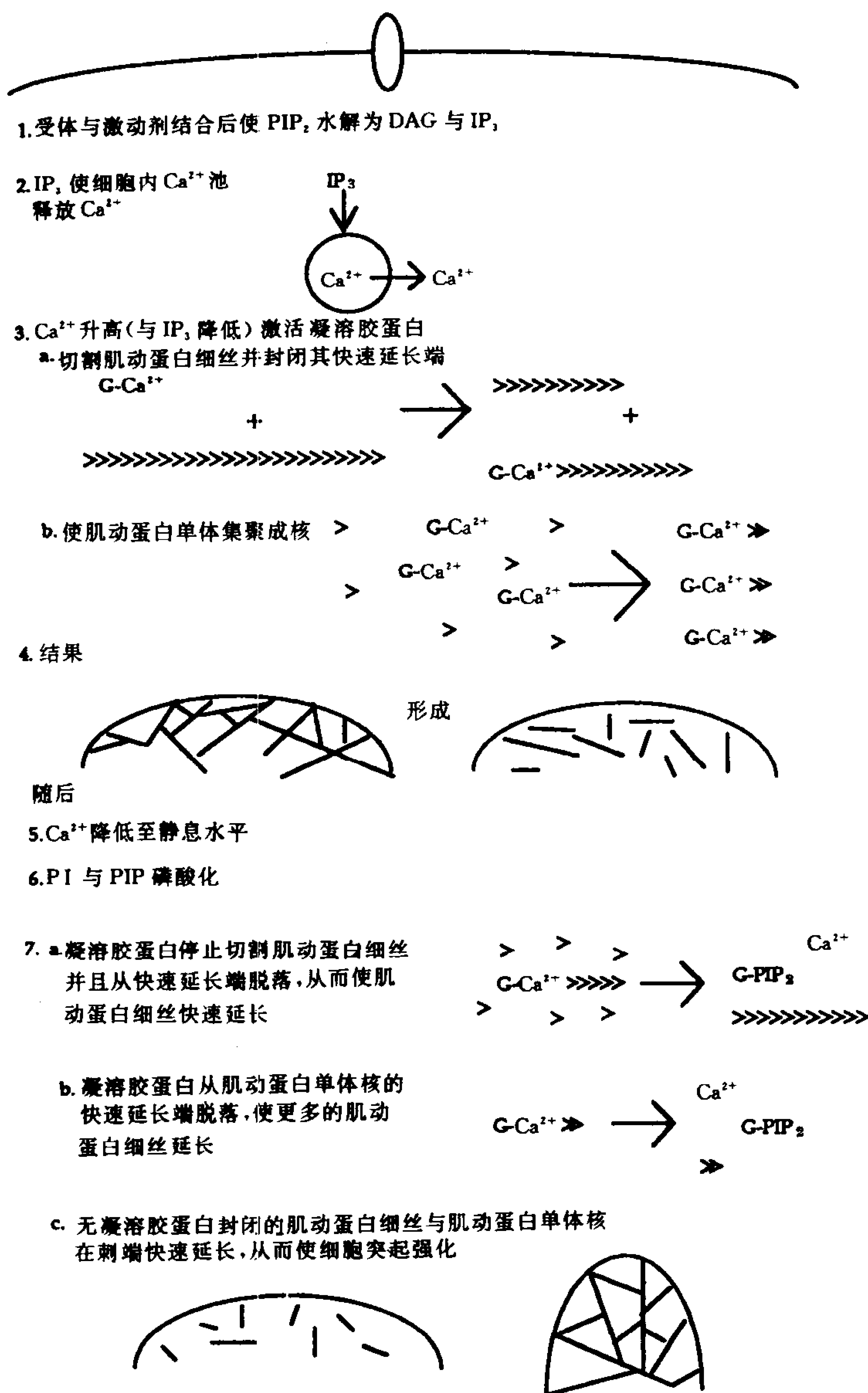
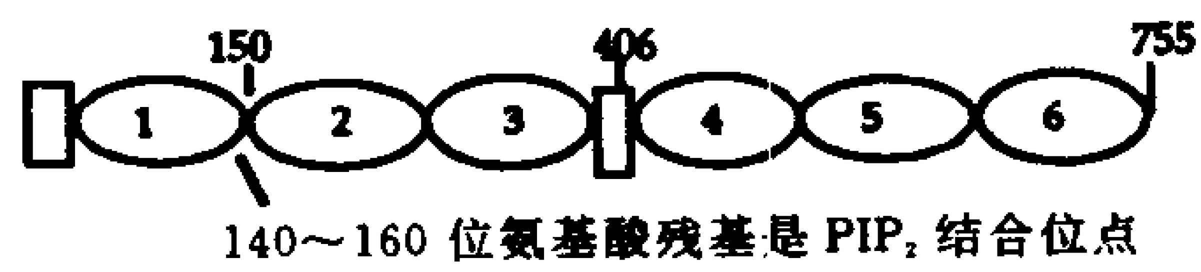


图 1 通过改变凝溶胶蛋白活性而导致肌动蛋白纤维细胞骨架变形的信号传导过程。

由 6 个同源重复结构域组成的凝溶胶蛋白存在一种多 25 个氨基酸残基的血浆分泌型，它们的蛋白水解位点常位于各个结构域之间。



140～160 位氨基酸残基是 PIP_2 结合位点

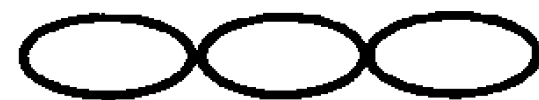
剩余 160 个氨基酸残基的凝溶胶蛋白片段仍然具有受 Ca^{2+} 调节的切割及与刺端结合的活性



再缺失 11 个氨基酸残基则失去其切割活性



网柱菌属肌割蛋白含有相当于凝溶胶蛋白的 1～3 个结构域约 45％的氨基酸残基



与凝溶胶蛋白的第一个结构域有小的同源性的抑制蛋白可以结合肌动蛋白单体



图 2 凝溶胶蛋白及其相关蛋白质的结构与功能。椭圆形代表凝溶胶蛋白和其他可以结合或切割肌动蛋白的蛋白质的同源重复结构域。

英汉目次索引(第一卷)

英汉目次索引(第二卷)

英汉目次索引(第三卷)

中国科学院上海生理研究所

《神经科学百科全书》(续编)
翻译编辑委员会

主 任 委 员　杨雄里

副主任委员　陈宜张　印其章　陈国治

委　　　员　(以姓氏笔画为序)

印其章　吕传真　李葆明
杨雄里　陈宜张　陈国治
徐　斌　蒋雨平　蒋星红
路长林　端木肇夏

条目笔画顺序表

《神经科学年鉴》(第一卷)英文版序言

本书是1987年出版的《神经科学百科全书》(第一版)之后定期提供补充资料的系列卷集中的第一卷。《神经科学百科全书》是一部两卷著作,它包涵着由整个神经科学领域中的权威们所撰写的700余条专题条目。我们广义地定义神经科学,它作为一门交叉学科,涵盖着有关脑和神经系统是怎样介导行为所涉及的各个领域,包括人的精神和情绪行为。《神经科学百科全书》全面阐述了物理学-电学-化学基础、解剖学-生物学结构、生理学-神经病学转导机制以及所有相互作用过程的行为-心理学结果,包括人体和精神活动的全部范围,从自主功能和运动活动到高级脑功能。临床医学神经科学(包括精神病学和神经病学)是《神经科学百科全书》的一个必要部分,像基础研究的许多领域一样,从分子遗传神经科学上达到行为心理学和数学-理论神经生物学所涉及的范围。

本卷《神经科学年鉴》条目的范畴包括:(1)神经科学发展中的题目,它们在《神经科学百科全书》中没有作为单独条目列出或只是简单地包含在其他有关条目中(例如,"艾滋病和脑",在本卷中作为单独的条目对待,而在《神经科学百科全书》中只是简要地包含在"神经病毒学"条目里)。(2)拓阔题目范围,补充《神经科学百科全书》覆盖的主题范围(例如,"运动系统组构",在本卷作为一个主要条目,补充《神经科学百科全书》中各种运动系统的条目)。(3)可能与研究突破有关的新出现的题目(例如,"心钠素和脑")。

《神经科学年鉴》的撰写者,与《神经科学百科全书》一样,都是专门的神经科学家,他们被邀请在他们自己专长和作出贡献领域的基础上来撰写。所写条目的目的旨在为广大读者,包括专业的神经科学家和神经科学学生以及广大范围内从事其他科学的专业人员和学生,提供该领域的简洁和现成的参考资料。对脑和精神问题感兴趣的和关心该领域研究进展的一般读者,也将寻找到他们感兴趣的和有用的内容。鉴于主题的性质,有些条目是技术性程度很高的,但是即使技术性极高的条目也包含入门性的介绍,从而使论题置于更广阔的背景之中。

过去20年来,神经科学已取得了巨大的研究进展。有效的新工具,如影象装置、计算机系统、分子遗传学分析,已用来作为常规基础去解决那些几年前甚至是可望而不可及的问题。鉴于这方面的迅速发展,神经科学似乎已分成各自独立的若干部分,并成为各个专业分支学科的镶嵌体。由于实践和概念上的理由,神经科学仍保留为一门统一的、交叉学科的、多水平的科学,是唯一的目标(了解脑/精神是怎样工作的)把它们联系在一起。编者目前正在进行的神经科学研究信息工程,包括汇编《神经科学百科全书》和《神经科学年鉴》系统的补充卷集以及收集和保存全部资料的电子"神经科学数据库"。其目的是促进这一统一的神经科学目标的实现,并且确保作为该领域标志的爆炸性的新的发展,迅速地和尽可能广泛地为使用者所享有。

《神经科学研究信息数据库》利用《神经科学百科全书》作为它的组成基础,现正在发展中并且还处于试验阶段。这个数据库将保存《神经科学百科全书》及其补充卷集(本书为第一卷)的所有条目,并随时准备更新和修订。随着有计划地与其他生物学、心理学和健康科学的

数据库联系起来，该“数据库”将使读者包括专家和新入门者，可通过现成信息进入基础的和临床的神经科学领域。

本卷条目采用传统的百科全书按字母顺序编排形式。为使读者能通过主题标引去寻找有用的条目，编者提供了第二张“目次表”，即按所有主题内容进行排列。这样组合条目便于读者通过浏览目次表内的题目，去评价特定主题领域的新发展。

我们高兴地宣布，罗戈辛研究所(附属于康乃尔大学医学院)健康基金会主席、本丛书科学顾问委员会委员 Barry Smith 博士，将主要负责下一卷《神经科学年鉴》的编辑和汇编工作。

George Adelman
陈国治　译

《神经科学年鉴》(第二卷)英文版序言

本书是定期提供资料来补充《神经科学百科全书》的《神经科学年鉴》系列卷集中的第二卷。

《神经科学百科全书》最初出版于1987年,它是一部两卷著作,涵盖着由整个基础和临床神经科学领域中的权威们所撰写的700余条专题条目。从一开始就计划不断收集尽可能新的条目,在《神经科学年鉴》系列各卷中以"补充"形式定期出版(系列卷集的第一卷已于去年出版)。每隔6~8年,结合许多补充条目以及对原条目的最新修改,将出版全部《神经科学百科全书》的新修订版。

《神经科学年鉴》是由神经科学中最近的重要发展的简明叙述所组成的,许多条目是由在这些方面作出发现的科学家们所撰写的。因此,它是当今基础和临床神经科学两方面新的有发展前途内容的总结和记录。临床神经科学(包括精神病学、神经病学和神经外科学)是《神经科学百科全书》及《神经科学年鉴》各卷所涵覆的一个必要部分,如同基础研究的许多领域一样。研究题目从分子遗传神经科学、神经解剖学和神经生理学方面上达至行为心理学、数学-理论神经生物学和神经计算科学所涉及的范围。《神经科学年鉴》中所描述的进展勾画了脑研究的未来,并导致最终了解疾病和健康时脑和神经系统的功能。

《神经科学年鉴》的撰写者,与《神经科学百科全书》一样,都是专门的神经科学家,他们在自己专长和作出贡献领域的基础上撰写。所写条目旨在为广大读者,包括专业的神经科学家和神经科学学生以及广大范围内从事其他科学的专业人员和学生,提供想进入该领域所需的简洁和现成的参考资料。对脑和精神问题感兴趣的和关心该领域研究进展的一般读者,也将寻找到他们感兴趣的和有用的内容。鉴于主题的性质,有些条目是技术性程度很高的,但即使是技术性极高的条目也包含入门性的介绍,从而使论题置于更广阔的背景之中。

过去20年来,神经科学研究已取得了巨大的进展。有效的新工具,如影象装置、计算机系统、分子遗传学分析,已用来作为常规基础去解决那些甚至在几年前都是可望而不可及的问题。鉴于这方面的迅速发展,神经科学似乎已被分为各自独立的若干部分,并成为各个专业分支学科的镶嵌体。由于实践和概念上的理由,神经科学仍保留为一门统一的、交叉学科的、多水平的科学,是唯一的目标(了解脑/精神是怎样工作的)把它们联系在一起。编者目前正在进行的神经科学研究信息工程,包括编纂《神经科学百科全书》和其《神经科学年鉴》系列的补充卷集,以及收集和保存全部资料的电子"神经科学数据库",其目的是促进这一统一的神经科学的目标的实现,并且确保作为该领域标志的爆炸性的新发展,迅速地和尽可能广泛地为使用者所享有。

本卷条目采用传统的百科全书按字母顺序编排形式,为使读者能通过主题标引去寻找有用的条目,编者提供了第二张"目次表",即按所有主题内容进行排列。这样编排条目便于读者通过浏览目次表内的题目,去评价特定主题领域的新发展。

我们谨向健康基金会Jennifer De Pasquale和波士顿伯克豪伊萨尔出版社James Doran在

本卷出版中娴熟的编辑工作表示由衷的感谢。

Barry H Smith
George Adelman
陈国治　译

《神经科学年鉴》(第三卷)英文版序言

本书是《神经科学百科全书》1987年版的第三卷也是最后一卷补充集。如同早年出版的两部补充集《神经科学年鉴》第一卷和第二卷一样,本卷条目的范围包括:(1)神经科学中正在发展中的题目,在《神经科学百科全书》中没有作为单独条目列出,或只是简要地包含在其他有关的条目中(例如"艾滋病和脑",在《神经科学年鉴》的第一卷中作为单独的条目对待,而在《神经科学百科全书》中仅是简要地包括在"神经病毒学"条目里);(2)在《百科全书》中未涵覆的新出现的题目,而它们可能与研究突破有关(例如"心房钠尿因子和脑");(3)取得显著进展的主题的内容更新(例如"阿尔茨海默病")。

《神经科学百科全书》是一部两卷著作,它包涵着由整个神经科学领域中的权威们所撰写的700余条专题条目。我们广义地把神经科学定义为一门交叉学科,涵盖着有关脑和神经系统是怎样介导行为所涉及的各个领域,包括人的精神和情绪行为。《神经科学百科全书》全面阐述了物理学-化学-电学基质,解剖学-生物学结构,生理学-神经病学转换机制,以及所有相互作用过程的行为-心理学后果,包括机体和精神活动的全部范围,从自主功能和运动活动到高级脑功能。临床医学神经科学(包括精神病学、神经病学和神经药理学)是《神经科学百科全书》的一个必要部分,如同基础研究的许多领域一样,从分子遗传神经科学上达至行为心理学和数学-理论神经生物学所涉及的范围。

《神经科学年鉴》的撰写者,与《神经科学百科全书》一样,都是专门的神经科学家,他们在自己专长和作出贡献领域的基础上撰写。所写条目旨在为广大读者包括专业的神经科学家和神经科学学生以及广大范围内从事其他科学的专业人员和学生,提供想进入该领域所需的简洁和现成的参考资料。对脑和精神问题感兴趣的和关心该领域研究进展的一般读者,也将寻找到他们感兴趣的和有用的内容。鉴于主题的性质,有些条目技术性程度很高,但即使是技术性极高的条目也包含入门性的介绍,从而使论题置于更广阔的背景之中。

涵覆的题目和撰写条目的作者是由科学顾问委员会推荐以及我们对最近神经科学文献检索的基础上遴选的。我们的编纂工作还得到图书馆电子检索技术的支持。所有条目都经过评阅并作了仔细编辑。

特别是过去20年来,神经科学研究已取得了巨大的进展。有效的新工具,如影象装置、计算机系统、分子遗传学分析,已用来作为常规基础去解决那些甚至几年前都是可望而不可及的问题。鉴于这方面的迅速发展,神经科学似乎已成为各自独立的若干部分,并成为各个专业分支学科的镶嵌体。由于实践和概念上(启发式的)理由,神经科学仍保留为一门统一的、交叉学科的、多水平的科学,唯一的甚至是富有创造性的目标(了解脑/精神是怎样工作的)把它们联系在一起。编者目前正在进行的神经科学研究信息工作,编纂《神经科学百科全书》及其《神经科学年鉴》系列的补充卷集,其目的是促进这一统一的神经科学目标的实现,并且确保作为该领域标志的爆炸性的新发展,迅速地和尽可能广泛地为使用者所享有。我们期望这些参考资料在"脑的十年"中将会特别有用。

《神经科学研究信息数据库》利用《神经科学百科全书》作为它的组成基础,继续成为一个重要目标。"数据库"将保存《神经科学百科全书》及其补充卷集的所有条目,并随时准备更新和修订。随着它有计划地与生物学、心理学和各种健康科学的其他数据库联系起来,我们的数据库将使读者包括专家和新入门者可通过现成的信息进入基础的和临床的神经科学领域。

本卷条目采用传统的百科全书按字母顺序编排形式。为使读者能通过主题标引去寻找有用的条目。编者也提供了按所有主题内容进行排列的目次表。这样编排条目便于读者去评价神经科学四个广阔领域:分子和细胞神经科学、细胞组合、脑和行为及临床医学的新发展。

最后,我们谨向健康基金会 Jennifer De Pasquale 和伯克豪伊萨尔出版社 James Doran 在编辑方面所给予的支持和帮助表示诚挚的谢意。

George Adelman
Barry H Smith
陈国治 译

［Ｇｅｎｅｒａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ］
书名＝神经科学百科全书·神经科学百科全书：续编
作者＝史密斯
页数＝４４９
ＳＳ号＝１０９２７８５８
出版日期＝２０００年